2e SÉRIE.

N° 845.

NOUVELLES RECHERCHES

SUR L'URÉMIE

DU ROLE DES MATIÈRES EXTRACTIVES DE L'URINE

DANS LA

PATHOGÉNIE DE CET ÉTAT MORBIDE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 19 AOUT 1865, A 10 HEURES DU MATIN

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ALBERT CHALLAN

DE LONS-LE-SAUNIER (JURA)

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE.

STRASBOURG

IMPRIMERIE DE E. SIMON, RUE DU DÔME

1865

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DES MÉDECINS

De ma Famille.

A MON GRAND'PÈRE MATERNEL

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHALLAN

Mon père, mon meilleur ami, mon maître.

Être digne de toi, telle est mon ambition.

A MA MÈRE CHÉRIE

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. CHALLAN

Mon frère aîné.

Puisses-tu, ami, trouver dans tes enfants une récompense à ta conduite comme fils, à ton dévouement comme frère.

A MES FRÈRES ERNEST (médecin), PAUL et HENRI (négociants),

A Buenos-Ayres (Amérique du Sud).

A MES SŒURS ET A MON BEAU-FRÈRE.

ALBERT CHALLAN

P35023

A MONSIEUR LE DOCTEUR BLACHE

Ex-Médecin de l'Hôpital des enfants, membre de l'Académie de médecine
Officier de la Légion d'honneur.

Après mes parents, c'est à vous que je dois le plus.

A MON MAITRE DE CLINIQUE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HIRTZ

Chevalier de la Légion d'honneur.

Hommage respectueux de son élève reconnaissant.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR EHRMANN

Doyen de la Faculté de Médecine

et

A MESSIEURS LES PROFESSEURS STOLTZ, RAMEAUX ET COZE

Témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Je prie : M. HEPP, pharmacien en chef de l'hôpital civil de Strasbourg;
M. le docteur TESSIER, médecin-major, répétiteur à l'École de santé militaire;
M. le docteur FELTZ, chef de Clinique à la Faculté;
M. le docteur RITTER, préparateur de chimie à la Faculté,

De recevoir mes remercîments sincères pour les bons conseils qu'ils m'ont donnés.

ALBERT CHALLAN.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG.

PROFESSEURS.

MM.	Ehrmann O✻, Doyen	Anatomie et anatomie pathologique.
	Fée O✻	Botanique et histoire naturelle médicale.
	Stoltz O✻	Accouchements et clinique d'accouchements.
	Cailliot ✻	Chimie médicale et toxicologie.
	Rameaux ✻	Physique médicale et hygiène.
	G. Tourdes ✻	Médecine légale et clinique des maladies des enfants.
	Sédillot C✻	Pathologie et clinique chirurgicales.
	Rigaud ✻	Pathologie et clinique chirurgicales.
	Schützenberger ✻	Pathologie et clinique médicales.
	Stœber ✻	Pathologie et thérapeutique génér. et clinique ophthalmolog.
	Küss	Physiologie. — Clinique des maladies syphilitiques.
	Michel	Médecine opératoire. — Clinique des maladies syphilitiques.
	L. Coze	Thérapeutique spéciale, matière médicale et pharmacie.
	Hirtz ✻	Pathologie et clinique médicales.
	Wieger, agrégé (chargé du cours).	Pathologie médicale.
	Bach (chargé du cours.)	Pathologie chirurgicale.

M. R. Coze O✻, Doyen honoraire.

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

MM. Bach.	MM. Wieger.	MM. Morel.	MM. Aubenas.
Strohl.	Dagonet.	Hecht.	Engel.
Held.	Herrgott.	Bœckel (E.)	P. Schützenberger.
Kirschleger.	Kœberlé.		

AGRÉGÉS STAGIAIRES.

MM. Dumont, Aronssohn, Sarazin, Beaunis, Monoyer.

M. Dubois, secrétaire agent comptable.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE.

MM. Hirtz, président.
Rameaux.
Strohl.
Bœckel.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

DU ROLE

DES

MATIÈRES EXTRACTIVES DE L'URINE

DANS LA PATHOGÉNIE DE L'URÉMIE.

INTRODUCTION.

Bien des accidents nerveux, cõma, convulsions, délire, hébétude, etc. dont il fallait autrefois renoncer à donner une explication plausible, sont aujourd'hui rapportés aux altérations survenues dans l'excrétion de l'urine, et à l'infection consécutive du sang par certains principes qui s'y trouvent alors retenus.

Pourtant la question n'est pas encore, tant s'en faut, complétement élucidée. Quel est l'agent toxique? L'Urée, disent les fondateurs de la première doctrine humorale; le carbonate d'ammoniaque assurent Frerichs et son école ; les matières extractives, l'Urine tout entière, pensent la plupart des savants de notre époque. Et certes, ces doctrines, ces hypothèses ne sont pas les seules qui ont voulu éclairer ce point obscur de la science. Cependant la vérité n'est pas faite; les Physiologistes n'ont pas encore pu donner une solution irréfutable. Le *Deleterium quid* reste toujours un point d'interrogation.

Pourquoi donc, imprudent écolier que nous sommes, venir nous heurter aussi à des écueils que n'ont pas évité les plus grands maîtres.

Pourquoi fouiller ce dédale obscur ou chacun se perd. Pouvons-nous donner quelque bonne explication de phénomènes si complexes. Non, notre

ambition ne va pas jusque là. Nous avons voulu seulement dire l'état actuel de la science sur cette difficile question. Nous avons cherché à appuyer de quelques expériences, malheureusement incomplètes, les hypothèses les plus récentes. Nos efforts peuvent-ils être de quelque utilité, nous ne pouvons guère l'espérer et nous serons bien heureux si nous n'avons pas, en pure perte, employé un temps précieux.

Notre travail est divisé en trois parties :

1° Nous avons d'abord consacré quelques lignes seulement à la symptômatologie de l'affection qui nous occupe et complété cette ébauche par des observations prises à la Clinique de Strasbourg.

2° La seconde partie est consacrée à l'étude des fonctions du rein, de la composition des Urines, puis à l'exposé rapide des doctrines humorales qui ont actuellement cours dans la science et de celles moins connues de C. Bernard et de Traube.

3° Enfin dans une troisième partie, nous avons étudié d'une manière plus spéciale les matières extractives de l'Urine et nous avons cherché, par quelques expériences, à connaître l'influence de leur rétention dans l'organisme.

PREMIÈRE PARTIE.

CHAPITRE PREMIER.

Coup d'œil général sur l'Urémie. — Aperçu historique.

I. L'Urémie, dit M. le Docteur Fournier, est une série de symptômes, surtout nerveux et digestifs, résultant d'une insuffisance de la fonction urinaire, et paraissant liés à une altération consécutive du sang.

Les accidents nerveux de cet état morbide sont maintenant bien connus, grâce surtout aux travaux de Bright et de M. Rayer. D'ailleurs, ils n'ont pas échappé aux anciens observateurs; Aretée, Van Helmont (1610) décrivent les accidents cérébraux consécutifs à la néphrite; Morgagni[1] (1741) paraît les rapporter à une altération du sang «*Concreto autem jam renibus calculo, sicuti haud raro inde obstaculum fit lotio, minus que propterea serum inutile e sanguine eliminatur, ita hoc redundare in cerebrum potest*» Je ne m'arrêterai pas davantage aux anciennes découvertes; cependant je dois encore ici rendre hommage à la mémoire de mon grand'père Challan, qui décrit les accidents convulsifs et comateux consécutifs à certaines altérations de l'appareil urinaire, et les attribue à «un empoisonnement du sang par l'Urine (1802)». L'Urémie, comme manifestation symptomatique, n'est donc pas une découverte récente. Elle était bien connue des anciens, mais il manquait à cet assemblage de symptômes une explication scientifique; et c'est aux savants de notre époque seulement, que nous devons les théories qui ont actuellement cours dans la science.

Je ne reproduirai pas ici les recherches nombreuses que j'ai faites au point de vue de la symptomatologie; je me réserve d'approfondir plus tard cette question d'ailleurs si bien traitée déjà par M. le prof. Wieger (1854),

[1] *Sermo de urinæ suppressione*, XLI lettre.

par M. le docteur Tessier (1856), par M. le Docteur Cavasse[1], et dans ces dernières années par M. le Docteur Fournier : Deux mots seulement des principales manifestations de l'Urémie.

II. Depuis Frerichs et Lasègue[2] (1852), les auteurs décrivent généralement deux formes bien distinctes :

Une forme aigue.

Une forme chronique.

« L'intoxication urémique, dit Aran (Leçons cliniques 1860), se manifeste de deux manières bien différentes, tantôt d'une manière aigue, tantôt d'une manière lente et chronique. »

Dans la forme aigue, le même auteur décrit plusieurs variétés : convulsive, comateuse, intermittente, délirante, etc. Mais il arrive souvent qu'on observe ces différents états chez le même malade; aussi nous rattacherons nous, plus volontiers, à la division bien suffisante pour les besoins du diagnostic que nous a donnée M. le professeur Hirtz (*Leçons cliniques*, novembre 1864).

1° Dans l'*Urémie aigue*, a dit M. le professeur Hirtz, il faut distinguer deux formes :

L'Urémie réellement aigue,

L'Urémie aigue latente.

L'*Urémie réellement aigue* est ordinairement liée à la Néphrite albumineuse aigue ; conséquence fréquente d'un refroidissement, d'un séjour prolongé dans un milieu humide, quelquefois suite de la scarlatine.

Les urines sont alors habituellement rares, sanguinolentes ; le malade se plaint parfois de douleurs légères, contracture, névralgie partant de la région lombaire, s'irradiant quelquefois dans les membres sous forme de sciatique. Il y a peu d'œdème ; à peine peut-on, dans quelques cas, saisir des traces de gonflement aux malléoles, ou bien entre le pouce et l'index, aux paupières.

Cependant des accidents nerveux ne tardent pas à se montrer. Il n'y a pas de fièvre, habituellement ; la face affecte une teinte pâle, gris d'argent, les malades éprouvent quelques troubles de la vue, ils ont des hallucinations, du vertige, ou plutôt un agacement cérébral particulier.

[1] De l'Urémie, *Gazette médicale de Paris*, 1861.

[2] Des accidents cérébraux qui surviennent dans le cours de la maladie de Bright. *Archives générales de Médecine.* Octobre.

Tels sont les prodromes, quand ils ne passent pas inaperçus et qu'on connaît l'affection rénale, on peut prévoir les accidents graves, convulsions coma ou délire, qui probablement ne tarderont pas à éclater.

L'*Urémie aigue latente* éclate sans aucune manifestation du côté des reins. Les convulsions ou le coma se montrent subitement; souvent les attaques se succèdent à de courts intervalles; quelquefois la mort est la conséquence d'une première attaque.

On suppose que le malade vient d'avoir une attaque d'épilepsie, qu'il a été frappé d'apoplexie nerveuse, ce refuge de bien des diagnostics erronés.

A-t-il succombé, on trouve à l'autopsie que les reins présentent les altérations du 2e ou du 3e degré de la maladie de Bright, ou bien que les uretères sont comprimés, oblitérés par quelque tumeur, etc.

A-t-il survécu et soupçonne-t-on la cause des accidents, on recherche et on découvre parfois un peu d'œdème aux malléoles, entre le pouce et l'index. C'est habituellement chez des individus non enflés que se montrent ces attaques subites.

Parfois on apprend du malade qu'il a déjà éprouvé un peu d'amaurose, des vertiges, et même de petites attaques.

La pâleur mate de son visage contraste avec l'état congestionnel qu'on observe ordinairement chez les individus prédisposés aux attaques d'apoplexie.

Telle est l'Urémie latente aigue; c'est une forme des plus insidieuses qu'il faut avoir présente à l'esprit pour la pouvoir diagnostiquer; elle s'observe, non-seulement comme conséquence de la maladie de Bright, mais aussi de toutes les affections qui s'opposent à la libre excrétion de l'Urine, tumeurs comprimant les urétères, kystes des reins, etc.

Cette forme foudroyante de l'Urémie est très-importante à connaître au point de vue médico-légal. En effet, ces accidents terribles, cette mort rapide, peuvent donner lieu à des soupçons d'empoisonnement. M. le docteur Fournier rapporte à ce sujet une observation des plus remarquables (*Thèse pour l'agrégation*, 1863).

2° *Urémie chronique.* — L'*Urémie chronique* succède habituellement à la maladie de Bright qui a duré un certain temps; il y a eu de l'anasarque, l'urine abondante, verdâtre, contenant de l'albumine, a éclairé le diagnostic. Souvent, à la suite d'un traitement bien dirigé, le malade s'est rétabli

momentanément; du moins la quantité d'albumine a diminué dans ses urines; quelquefois même, les réactifs ordinaires décèlent à peine sa présence. Cependant la maladie continue à faire des progrès, le champ de la sécrétion urinaire diminue de plus en plus. Bientôt les urines deviennent moins abondantes, quelquefois même survient une anurie complète. Alors ne tarde pas à apparaître tout le cortège des accidents de l'intoxication.

Ordinairement la forme chronique de l'Urémie s'établit graduellement; elle suit les phases de l'albuminurie dont elle est la conséquence habituelle. On remarque que les individus atteints d'anasarque sont moins sujets aux accidents nerveux. Et cela se conçoit aisément avec les théories de l'intoxication. Chez ces malades, en effet, une partie des principes toxiques qui souillent le sang passe dans le sérum épanché et se trouve ainsi éliminé du sang qui doit servir à la nutrition générale et régulariser l'action de nos organes. Dans l'Urémie chronique il faut distinguer aussi deux périodes :

Une dite *d'imminence*, pendant laquelle s'accumulent les substances qui deviendront la cause des accidents. Pendant cette période, le malade présente un teint pâle, comme enfariné; les yeux sont ternes, souvent il y a un commencement d'amaurose, quelques vertiges, un affaissement intellectuel remarquable, de la tristesse, des bourdonnements d'oreilles, etc.

Il y a aussi une imminence morbide qui menace toutes les surfaces sécrétantes, les séreuses comme les muqueuses, et surtout la muqueuse digestive, (diarrhée et vomissements incoërcibles).

Encore un pas, qu'il survienne de l'anurie ou même une diminution notable de l'excrétion urinaire et la 2e période ne tardera pas à éclater.

C'est cette période que M. le professeur Hirtz décrit sous le nom de *Détermination locale de l'Urémie*. Cette détermination varie en effet, de telle sorte que les symptômes sont parfois très-différents.

3° *Vomissements. Diarrhée.* — Il semble que la muqueuse digestive, lorsque les reins ne peuvent plus remplir leurs fonctions, devient le siége de prédilection des sécrétions urémiques.

Les vomissements incoërcibles sont un des premiers symptômes dénotant l'insuffisance de l'élimination par les reins. D'abord les malades rendent les substances alimentaires qu'ils ont prises, bientôt ils ne peuvent plus rien supporter, alors surviennent des vomissements aqueux ou bilieux. Les ma-

lades accusent ordinairement une douleur à l'épigastre, soit du pyrosis soit de la pesanteur. Les vomissements urémiques ont cela de particulier, qu'ils surviennent tout-à-coup, dans le cours d'un empêchement quelconque à l'excrétion de l'urine. Il n'y a eu, avant leur apparition, aucun symptôme capable de faire supposer une affection de l'estomac.

Leur caractère essentiel est la présence en eux d'une certaine quantité d'Urée. Plusieurs fois à la clinique, des analyses de matières vomies dans le cours d'albuminuries, ont été confiées à l'habileté de M. Hepp, et toujours on a constaté la présence d'une certaine quantité d'Urée libre. Plusieurs auteurs, Lehmann et Schmitt entre autres, ont signalé les mêmes faits. Il n'est pas question dans ces analyses, non plus que dans celle de M. Hepp, de carbonate d'ammoniaque. Il est à remarquer que ces vomissements cessent ordinairement alors que vont éclater les accidents nerveux. Il est donc tout naturel de les considérer comme une tendance salutaire de la nature, à l'élimination des principes toxiques.

Un autre symptôme très-fréquent de l'Urémie consiste dans l'apparition de diarrhées colliquatives. Nous avons vu à la clinique des malades qui accusaient 15 à 20 selles par jour, et quelquefois plus encore. Plusieurs analyses de ces matières diarrhéiques ont été faites, et toujours on a constaté une très-forte proportion d'Urée. Ici, comme pour les vomissements, il est à remarquer que les phénomènes cessent ordinairement alors que vont éclater les accidents nerveux. Et ainsi se trouvent confirmées par la clinique les conclusions auxquelles M. C. Bernard[1] a été conduit par ses nombreuses expériences. Ces conclusions paraissent élucider complétement cette question. Nous les reproduirons textuellement et nous dispenserons ainsi de plus longs commentaires.

C. Bernard soumet des chiens à l'opération de la néphrotomie, l'un entre autres est muni d'une fistule stomacale très-bien établie. Les liquides de l'estomac peuvent ainsi être recueillis à chaque instant et soumis à l'analyse chimique.

Des vomissements et de la diarrhée apparaissent en général 12 à 15 heures après l'opération de la néphrotomie ; les convulsions et le coma qui terminent la scène ne s'observent habituellement que 60 à 70 heures après.

[1] C. Bernard et Barreswil (sur les voies d'élimination de l'urée après l'extirpation des reins), *Archives générales de Médecine*, avril 1847.

« Après l'extirpation des reins, dit C. Bernard, les sécrétions intestinales, et particulièrement la sécrétion gastrique, augmentent considérablement de quantité et elles changent de type; c'est-à-dire, qu'au lieu de rester intermittentes et de ne se former que dans le moment du travail digestif, ces sécrétions se produisent comme le faisait l'Urine, d'une manière continue, aussi bien pendant le jeûne que pendant la digestion. »

Or, dans les cas de maladie de Bright arrivée à sa dernière période, le champ de la circulation urinaire est tellement diminué, qu'il faut presque considérer les malades comme se trouvant dans des conditions identiques à celles des animaux nephrotomisés. Ces conditions sont aussi les mêmes toutes les fois qu'un obstacle quelconque est apporté à la libre excrétion de l'Urine.

« Indépendamment de cette augmentation dans la quantité des sécrétions gastriques, il intervient encore dans ces mêmes sécrétions un élément chimique de plus, qui est l'ammoniaque sous forme de combinaison saline.

« Cette production de sels ammoniacaux dans le suc gastrique devient évidente au bout de quelques heures après la néphrotomie, et malgré cette modification, le suc gastrique est resté acide et n'a pas paru perdre sensiblement ses propriétés digestives.

« Cette élimination de sels ammoniacaux par le tube digestif persiste tant que l'animal reste vivace. C'est seulement au moment où les chiens faiblissent et deviennent languissants que les sécrétions intestinales diminuent et se tarissent progressivement.

Voici donc les vomissements et la diarrhée attribués surtout aux sels d'ammoniaque. Il est, en effet, bien permis d'admettre ici une transformation de l'Urée; car, ainsi que le dit C. Bernard : « L'Urée se trouve ici en dissolution dans des fluides, au sein desquels s'opèrent des phénomènes de la nature des fermentations, qui d'une manière incessante la détruisent en sels ammoniacaux à mesure qu'elle arrive. »

En effet, ici le ferment hypothétique admis par Frerichs pour expliquer la transformation dans le sang existe réellement; et le professeur Treitz[1], qui admet aussi cette transformation de l'Urée, mais seulement dans l'intestin, a soutenu que les accidents urémiques sont dus non pas, comme le veut

[1] Des affections urémiques de l'intestin (*Prager Vierteljahrschrift*, t. IV), 1859. Extrait traduit dans les *Archives générales de Médecine*, 1860, t. I.

Frerichs, à la transformation de l'Urée dans le sang, mais bien à la résorption de ce corps préalablement transformé en sel ammoniacal pendant son passage dans le tube digestif, où d'ailleurs, dit le même auteur, il produit des lésions nombreuses et variées.

Nous admettons la transformation de l'Urée dans l'intestin, mais non d'une manière absolue, car nous soupçonnons les réactifs chimiques employés pour déceler l'ammoniaque, de donner naissance à des produits qui n'existent réellement pas, et nous pensons qu'il faut aussi tenir compte des autres éléments de l'urine également retenus dans le sang. De même que l'Urée, ces divers éléments de l'urine doivent être éliminés. Ils le sont, en partie du moins, par l'intestin qui supplée les reins empêchés. N'est-il pas naturel d'admettre que leur présence anormale dans le tube digestif est la cause des vomissements et de la diarrhée qu'on observe habituellement. Est-il donc bien nécessaire d'invoquer des transformations qui très-probablement ne se font pas toujours.

«On a souvent observé, dit Schottin, que les anomalies du système nerveux ne font pas subitement irruption, qu'elles se développent peu à peu et qu'elles s'évanouissent souvent plus rapidement qu'elles n'étaient survenues, et même quelquefois tout-à-coup. La cause de cette différence d'apparition et de disparition me paraît être la suivante : l'accumulation anormale des principes organiques dans le sang s'opère d'une manière successive avant d'atteindre son maximum; ces diverses phases d'accroissement se traduisent au dehors par les symptômes nerveux de l'Urémie; d'un autre côté, comme l'organisme animal lutte pour rétablir les rapports normaux des principes constituants du sang, il arrive un moment où les organes succédanés du rein, dont le fonctionnement est dérangé, entrent en jeu, et ces organes séparent du sang, en un très-court espace de temps, les principes qui s'y étaient accumulés. Les sueurs nocturnes abondantes qui se rencontrent si souvent dans le cours de la dégénération chronique des reins, une sécrétion anormale de salive, des vomissements, un flux diarrhéique, une diurèse survenue sous l'influence de diurétiques puissants, une transsudation rapide dans les cavités séreuses : telles sont les principales causes auxquelles il faut rattacher la prompte disparition des phénomènes nerveux.» (Schottin de Kostritz, janvier 1853)[1].

[1] Mémoire sur les caractères de l'Urémie (*Gazette hebdomadaire*, 1853).

Faut-il donc s'abstenir de combattre ces vomissements, cette diarrhée qui doivent éliminer les principes toxiques retenus dans l'organisme? Nous ne le pensons pas, car si nous avons vu ces manifestations retarder les accidents nerveux, nous avons vu aussi les malades chez lesquels elles ont persisté jusqu'à la fin mourir d'inanition, d'épuisement.

Au résumé : 1° Lorsque l'excrétion urinaire est empêchée par une cause quelconque, des vomissements, de la diarrhée ne tardent ordinairement pas à apparaître; 2° ces vomissements, cette diarrhée doivent être considérés comme la conséquence de l'accumulation des matières excrémentitielles, et particulièrement de l'Urée, dans le tube intestinal. Ils ont pour but l'élimination des principes nuisibles de l'Urine et retardent l'apparition des phénomènes éclamptiques; 3° néanmoins ils doivent être, autant que possible, maintenus dans de justes limites, car ils épuisent les malades et les conduisent au marasme et à la consomption.

Nous avons forcément écourté ce chapitre de la question et nous nous sommes seulement arrêté à l'examen rapide des symptômes les plus habituels, sans parler des formes délirante, dyspnéique, aphasique, etc., décrites par quelques auteurs. Nous négligeons également l'étude de symptômes assez fréquents (dégoût, épistaxis répétées, péritonite foudroyante, etc.), celle du diagnostic, ordinairement facile, quelquefois si difficile, alors que le médecin est appelé auprès d'un malade dont il ne connaît pas les antécédents. Enfin, l'étiologie, le traitement sont volontairement oubliés; les observations cliniques que nous reproduisons plus loin, compenseront, du moins nous l'espérons, les nombreuses lacunes de ce premier chapitre.

CHAPITRE II.

OBSERVATIONS.

Observation Ire.

La femme couchée au n° 6 (service de M. le professeur Hirtz) est agée de 40 ans, couturière de son état. Plusieurs fois déjà elle est entrée à l'hôpital pour la même maladie dont elle est atteinte, dit-elle, depuis deux ans.

Les diurétiques seuls ont pu la soulager et lui permettre de quitter pour quelque temps les lits de la clinique. Il y a 6 mois, elle était atteinte d'une infiltration générale; œdème de la face, des lèvres, des paupières, etc. L'asphyxie était imminente Grâce à la scille, elle eut des diurèses abondantes, l'infiltration disparut, la malade se crut guérie. A cette époque, il n'y avait pas encore eu d'indices bien prononcés de l'infection urémique, à peine quelques légers troubles de la vue; mais les urines contenaient une énorme quantité d'albumine; le pronostic fut porté très-fâcheux.

En effet, le 14 novembre 1864, la malade se montra de nouveau à l'hôpital. Elle présentait alors l'état suivant : Face pâle, amaigrie, comme enfarinée. Pouls régulier à 108, assez résistant; température plutôt au-dessous de la normale 36°,8. *Pas d'enflure,* le membre inférieur seul présente des traces d'œdème. Pas d'épanchement dans les cavités séreuses. La malade n'a pas encore éprouvé de troubles sensibles dans l'intelligence, elle répond facilement aux questions. Un peu de diplopie. Elle dort bien la nuit, mange avec assez d'appétit, digère à peu près les aliments légers, mais de temps à autre *elle vomit,* sans cause connue, soit des matières aqueuses, soit des aliments.

Les urines sont très-troubles, d'un jaune laiteux; traitées par l'acide azotique et la chaleur, elles précipitent presque en masse.

17 novembre. — Respiration normale, cependant la malade accuse la sensation d'une ceinture très-serrée à l'épigastre. Rien à l'exploration pulmonaire. Au cœur, et particulièrement à la base, on entend un bruit de souffle assez fort au premier temps, se prolongeant dans les carotides où il devient doublé. Déjà depuis hier, la malade reste immobile dans son lit, couchée sur le dos, et dans un état de somnolence et d'hébétude marquées, ne se plaignant de rien, et répondant d'une façon incohérente aux questions qu'on lui adresse. Elle présente un léger trismus et une certaine raideur des membres supérieurs et inférieurs.

Point d'urines depuis hier.

19 novembre. — Quatre selles liquides et deux vomissements bilieux hier. D'ailleurs, même état de somnolence. Aujourd'hui, à la visite, la malade semble n'avoir plus sa connaissance, sa respiration est anxieuse, sifflante. Tout-à-coup elle est prise de convulsions qui consistent dans les phénomènes suivants : D'abord ce sont des petites secousses qui, à des inter-

valles de 10 secondes, traversent les membres supérieurs ; puis le corps se raidit, la respiration se suspend, les membres supérieurs raides se rapprochent comme dans un effort violent; le tronc et la tête se renversent en arrière: les yeux se convulsent en haut et deviennent fixes; les muscles de la face se crispent, celle-ci devient une affreuse figure de satyre. Ce temps de convulsions toniques dure 20 secondes. Puis la femme pousse un cri, et les convulsions cloniques commencent; elle agite d'un mouvement de va-et-vient les membres supérieurs, et d'une façon isochrone, contracte et relâche les muscles orbiculaires des paupières et les élevateurs de la mâchoire inférieure. A chaque expiration, pénible et saccadée, elle rejette par la bouche une écume sanguinolente; parfois la langue est prise entre les arcades dentaires violemment rapprochées. Au bout de près d'une minute de durée les convulsions cessent, la malade s'affaisse et tombe dans un côma profond qui dure environ une demi-heure. Au bout de ce temps elle revient un peu à elle, répond vaguement à ce qu'on lui demande et reconnaît les personnes qui l'entourent.

On prescrit : eau vinaigrée pour boisson, glace sur la tête, 6 ventouses scarifiées à la nuque, saignée du bras 120 grammes.

On recueille ainsi 150 grammes de sang qui sont immédiatement soumis à l'analyse chimique. M. Hepp reconnut qu'il y avait dans ces 150 grammes de sang 26 centigr. d'urée. c'est-à-dire (en admettant le chiffre de 16 milligrammes donné par MM. Hepp et Picard[1] comme étant la moyenne de l'urée contenue dans 100 grammes de sang normal), que le sang de notre malade contenait onze fois plus d'urée qu'à l'état normal.

M. Hepp a constaté aussi que ce sang, fortement alcalin, contenait de l'ammoniac, qui a été séparé par vaporisation. A cet effet, le sang fut enfermé dans un ballon communiquant par un tube avec un réservoir d'acide sulfurique titré. Le ballon fut chauffé dans un bain de chlorure de calcium, l'ammoniac dégagé put alors se combiner avec l'acide sulfurique et être dosé. Malgré nos recherches il nous a été impossible de retrouver ce dosage.

D'ailleurs, nous avons observé que du papier rouge de tournesol imbibé d'eau distillée devenait rapidement bleu à l'haleine de la malade qui, à

[1] De la présence de l'urée dans le sang et de sa diffusion dans l'organisme. *Thèse de Strasbourg*, 1856.

la vérité, respirait la bouche ouverte et présentait de nombreuses dents cariées.

Le soir, à 7 heures, nouvelle attaque semblable à la première et qui fut également suivie, trois quarts d'heure après, d'un court intervalle de lucidité. En effet, à 9 heures du soir survenait une troisième et dernière attaque. A partir de ce moment, on observe seulement de temps à autre quelques secousses convulsives; la langue est embarrassée et les masseters restent contracturés. La respiration est suspirieuse; de temps à autre la malade marmotte entre ses dents des mots inintelligibles. Elle passe la nuit dans un état semi-cômateux, parfois elle pousse de profonds soupirs.

20 novembre. Même état semi-cômateux. Décubitus dorsal *Sensibilité réflexe bien conservée.* La malade paraît entendre et même comprendre ce qu'on dit autour d'elle. — Respiration très-régulière, 16 par minute. Pouls 80, très-petit. Température, 36°,5. — Parfois la malade se soulève automatiquement dans son lit, et paraît chercher quelque objet ou quelque personne, mais son regard est fixe, inintelligent; les paroles qu'elle marmotte sont incompréhensibles.

21 novembre, 7 heures: N'a plus eu de convulsions. Ce matin la sensibilité réflexée, si elle n'est pas complétement abolie, est du moins très-obtuse. Toutes les fonctions paraissent éteintes, excepté celles de la circulation et de la respiration. Pas une goutte d'urine depuis 3 jours. La respiration est très-superficielle, on entend un râle trachéal. Le pouls est très-petit, presque imperceptible, la malade se refroidit et succombe à dix heures du matin.

Autopsie dirigée par M. le professeur Morel. — Le liquide encéphalo-rachidien est recueilli avec précaution et soumis à l'analyse chimique; *il ne contient pas d'albumine.*

A l'ouverture du thorax, les poumons sont sains, rien d'anormal ni dans les plèvres, ni dans le péricarde. Le cœur présente des végétations implantées sur la surface de l'endocarde, immédiatement en face des valvules sigmoïdes (Tendance par ce fait aux embolies). Pas d'*hypertrophie* du *ventricule gauche.*

Le foie est cirrhotique, le lobe gauche, véritable moignon rigide, a complétement disparu, et est réduit à sa charpente fibreuse. Le lobe droit

est au contraire très-développé, bien qu'il paraisse avoir subi un commencement de dégénérescence graisseuse.

Le rein gauche a conservé à peu près son volume, il est lobulé et pâle à la surface. A l'ouverture, on voit la substance corticale considérablement atrophiée, blanchâtre, paraissant remplacée par de la graisse.

Le rein droit est plus malade encore; il est considérablement atrophié. — Il y a des parties où la substance corticale a complétement disparu, les pyramides paraissent à découvert.

L'examen microscopique montre en effet que ces organes ont subi l'*atrophie graisseuse de toute la substance sécrétante*, depuis le glomérule jusqu'aux canalicules, au profit du tissu conjonctif. La substance corticale a si bien disparu en quelques points, qu'on voit le bassinet arriver jusque sur les bords de l'organe. Ce sont donc bien là les reins cirrhotiques de la troisième période (Rayer) de la maladie de Bright.

Le cerveau est œdématié, on remarque un peu d'épanchement sanguin et de fines arborisations de l'arachnoïde à la surface des deux hémisphères. — Les plexus choroïdes sont légèrement œdématiés; ils contiennent peu de sang; la substance propre du cerveau ne présente rien de particulier.

Cette femme nous présente donc le tableau complet de l'Urémie lente et aiguë, telle qu'on l'observe à la suite de l'albuminurie chronique.

Non-seulement ici il y avait une accumulation d'Urée dans le sang, il y avait aussi du carbonate d'ammoniaque en notable proportion. « Il est donc à croire, et on peut le dire sans forcer la méthode éclectique, que tout le monde a raison ici, et que le tort de chacun est de ne voir qu'un seul des éléments de la question. L'atrophie et l'oblitération du rein dans la maladie de Bright, équivalent jusqu'à un certain point à l'extirpation de ces organes; celle-ci, de l'accord unanime de tous les expérimentateurs, a pour effet les principaux phénomènes de l'intoxication dite urémique : Vomissements, diarrhée, convulsions, etc. Or, dans l'extirpation comme dans l'atrophie pathologique, ce n'est pas un seul élément qui est retenu, mais tous les éléments excrémentitiels; et si l'urée fait défaut dans les urines des urémiques, la matière extractive (cela résulte des analyses faites par M. Hepp) est diminuée en proportion au moins égale et manque quelquefois en totalité, tandis qu'elle est au minimum de 10 grammes pour les 24 heures dans les urines

normales.... Nous pensons par conséquent, que ce n'est pas à la rétention d'un seul élément qu'il faut s'attacher, mais à cet ensemble complexe qui constitue l'importante sécrétion rénale. *En un mot, l'Urémie n'est pas seulement la rétention de l'urée dans le sang, mais celle de l'urine.* » (Leçons cliniques de M. le Professeur Hirtz).

Observation IIe.

Madeleine H., 28 ans, mariée et mère de 2 enfants, entre à la Clinique le 4 mars 1865.

Antécédents : Jamais de maladies antérieures. 4 grossesses, l'avant-dernière, il y a 4 ans, gémellaire heureuse, accouchement normal. Dernière grossesse également heureuse terminée normalement il y a 6 mois. — Pendant les grossesses, point d'œdème ni de vomissements, ni de lésions intellectuelles.

Se dit malade depuis 3 mois. Début par frisson, fièvre, abattement, perte de l'appétit, grande soif, ardeur à l'épigastre se propageant le long de l'œsophage. Ni diarrhée ni vomissements. Douleur diffuse dans le ventre. Rien de particulier aux urines, dit-elle, pour l'aspect ou la quantité émise. Dépérissement graduel.

Il y a 15 jours : *Entérorrhagie durant 5 jours et perte de 3 à 4 cuvettes de sang.* Depuis lors anémie très-prononcée. Depuis ce moment aussi, *vomissements fréquents* de presque tous les aliments, œdème des pieds.

État actuel (6 mars). Tempérament lymphatique, constitution profondément minée. — Apyrexie (pouls 84, température 37°). Maigreur générale. — Pâleur des téguments et des muqueuses. — Face un peu bouffie. Œdème des extrémités inférieures remontant jusqu'aux genoux. Également un peu d'œdème aux mains. — Langue rouge, dépouillée de son épithélium et un peu sèche. Soif inextinguible. Sensation de brûlure et d'amertume à l'estomac, suivant l'œsophage et tourmentant beaucoup la malade. Pression de l'épigastre et des flancs un peu douloureuse. Vomissements de presque tous les aliments, légère constipation. — Foie débordant légèrement les fausses côtes; ventre cependant peu élevé, mou, sonore, pas de tumeur appréciable, nulle part. Rien au cœur, mais souffle doux assez intense dans les carotides.

Thorax partout sonore, cependant sous la clavicule gauche, inspiration un peu rude, saccadée, parfois accompagnée de petits craquements.

Point d'épanchement dans aucune séreuse. Intelligence très-nette. Organes des sens intacts. — Point de troubles visuels, rien à l'ophtalmoscope.

Urines assez copieuses, jaune citron, très-pâles, fortement albumineuses, contenant peu d'urée, les autres principes en proportion à peu près normale.

Densité 1,007. — Émission en 24 heures 5250 centim. cubes.

Réaction alcaline.

	1000 Cent. Cubes contiennent:	Urines de 24 heures.
Eau	983,6	2213,10
Matières solides	16,4	36,90
	1000,0	2250,00
Albumine	5,60	12,6
Urée [1]	2,45	5,51
Matières extractives [2]	4,15	9,33
Sels inorganiques [3]	4,20	9,45
Chlorure de sodium	3,1	6,97

7 mars. L'œdème augmente. Mêmes symptômes gastriques et œsophagiens. Vomissement de presque tous les aliments. Diminution des urines (1900).

Une nouvelle analyse donne :

Densité 1,008. — Réaction alcaline.

	1000 Cent. Cubes contiennent:	1900 (de 24 h.) contiennent.
Eau	981,39	1864,15
Matières solides	18,61	35,35
	1000,00	1900,00
Albumine	5,50	10,29
Urée	4,26	8,09
Malières extractives	3,95	7,50
Sels inorganiques	5,00	9,50
Chlorure de sodium	3,10	5,85

On prescrit : Carbonate de soude 1,50; teinture de noix vomique 30 gouttes; eau distillée 100 grammes. A prendre par cuillerées.

[1] Au lieu de 28 à 33 (poids normal pour 24 heures). — [2] Au lieu de 10 à 13 (id.). — [3] Au lieu de 12 à 15 (id.).

14 Mars. Depuis 3 jours, 2 ou 3 selles diarrhéiques par jour. — Vomissements. — Même état de l'estomac et de l'œsophage. — Diminution notable de la quantité d'urines (500 gr.). Point de symptômes cérébraux.

18 Mars. Encore des vomissements et de la diarrhée. Dégoût du lait. 650 centim. cubes d'urine. Foie douloureux.

Analyse du sang, des vomissements, des matières fécales.

	Quantité de liquide ou de matieres mis en expérience.	Urée contenue dans la quantité de matières mises en expérience.	Urée pour 100 grammes de chaque.
Sang provenant de ventouses.	120 grammes	0gr,24	0,205
Matières vomies	500 centimèt. cubes.	0,975	0,195
Matières fécales	560 centimèt. cubes.	2,68	0,479

Observations. « La solution alcoolique du sang après l'élimination de la fi-« brine et des matières précipitables par l'alcool avait une teinte verte prove-« nant de la présence de pigment biliaire dans le sang. — Je me suis assuré « que les matières fécales mises en expérience pour y constater l'urée étaient « exemptes d'urine, ou à peu près; car il me serait impossible de l'assurer « d'une manière absolue. » Telles sont les analyses et les observations de M. Hepp; il est facile devoir par ce tableau que le sang contient un excès d'urée, près de 13 fois plus qu'à l'état normal. Aussi l'estomac et l'intestin qui sont les organes succédanés du rein éliminent autant que possible l'excès d'urée contenue dans le sang. Mais déjà l'accumulation est très-considérable, de plus le sang retient sans doute aussi les autres principes (matières extractives et autres de l'urine) et cet état du sang se révèle déjà par une somnolence presque continuelle.

28 Mars. Malgré tout, les vomissements aqueux persistent, 3 à 5 par jour. Il y a un affaissement général des forces et de l'état intellectuel. Souvent de la somnolence. Une certaine hébétude et fixité du regard. — 400 centimètres cubes d'urine. Le soir, nostalgie profonde, la malade quitte l'hôpital.

M. Kienn, interne du service, veut bien suivre la malade chez elle, et nous donne les renseignements suivants :

Les vomissements paraissent cesser, mais pour 2 jours seulement. Dès le 2 avril ils reparaissent assez intenses. La malade a de la dyspnée, la face est cyanosée, cependant les muqueuses sont très-pâles. Parfois un peu de délire. Divagations assez fréquentes. Bourdonnements d'oreille, quelquefois même il y a du vertige ; cependant il n'y a pas eu de véritable attaque éclamptique. Affaiblissement graduel très-visible, les vomissements persistent jusqu'à la fin, la malade s'éteint le 3 avril sans avoir éprouvé de véritables attaques.

L'autopsie n'a pu être faite.

Ici, les vomissements et la diarrhée ont empêché l'accumulation trop considérable de l'urée et des autres principes de l'urine dans le sang. Aussi la malade n'a éprouvé que quelques accidents nerveux peu intenses, il n'y a pas eu de convulsions, pas de véritable côma; la mort paraît due surtout au défaut de nutrition. C'est ainsi que se termine souvent l'Urémie.

Observation III.

Sophie S., âgée de 18 ans, couturière, entre à la Clinique le 8 mars. Cette jeune fille, d'un tempérament lymphatique, d'une constitution très-chétive, est menstruée depuis l'âge de 15 ans (4 ou 5 fois seulement). Depuis l'âge de 7 ans elle est sujette à des abcès scrofuleux, à des engorgements ganglionnaires, et aujourd'hui elle présente des signes de caries osseuses.

On rencontre chez elle de nombreuses cicatrices au tronc, aux membres et au cou. Cependant la santé générale fut passable jusqu'à ces derniers temps. Sophie S. fut toujours occupée, son habitation paraissait saine, elle se nourrissait bien.

Depuis un mois seulement, elle est sujette à des vomissements survenant sans cause connue, à des intervalles irréguliers Ces vomissements, tantôt aqueux, tantôt alimentaires, sont accompagnés de renvois acides; la malade se plaint de constriction à l'épigastre remontant le long de l'œsophage. L'appétit est pourtant conservé — Jamais d'œdème des extrémités, pas de douleurs rénales, urines d'un aspect normal. — Soif très-intense depuis l'apparition des vomissements.

État actuel. — Développement incomplet. — Maigreur peu prononcée. Facies normal. — Pas de bouffissure, mais pâleur très-marquée de la peau et des muqueuses. — Apyrexie.

Rien au cœur ni aux poumons; mais souffle doux parfois très-intense, continu, et avec renforcements isochrones aux battements du cœur, siégeant dans les carotides.

Langue un peu sèche. — Soif intense, douleur brûlante à l'épigastre se propageant le long de l'œsophage. — Parfois renvois acides. — De temps à autres vomissements aqueux ou contenant des aliments. — Parfois selles diarrhéiques. — Pas de tumeur abdominale. — Intelligence et organes des sens intacts, cependant un peu d'engourdissement.

Urines volontaires, assez abondantes, d'une couleur jaune verdâtre, précipitant abondamment par l'acide nitrique et la chaleur, et contenant quelques débris épithéliaux pavimenteux.

18 Mars. — Depuis son entrée la malade a eu chaque jour deux ou trois vomissements aqueux ou alimentaires L'émission des urines reste à peu près normale quant à la quantité, (1400). L'analyse montre que ces urines contiennent :

Désignation des substances.	Pour 1000 centimèt. cubes.	Pour 24 heures.
Eau.	961,80	1346,52
Matières solides	38,50	53,48
Total	1000,00	1400,00
Albumine	8,10	11,34
Urée	9,71	13,59 au lieu de 28 à 33
Acide urique	Traces.	. . . . .
Matières extractives	3,99	5,58 au lieu de 10 à 13
Sels inorganiques	6,40	8,96 au lieu de 12 à 15
Chlorure de sodium	2,40	3,36 au lieu de 8 à 10

Ainsi il y a déjà rétention dans le sang d'une certaine quantité d'urée, de matières extractives et de sels inorganiques.

Les vomissements et la diarrhée éliminent une partie de ces principes, ils sont un but salutaire, mais ils épuisent la malade qui s'affaiblit visiblement. Il est à remarquer que Sophie S... éprouve du dégout pour toute espèce

d'alimentation qui pourrait la soutenir, elle ne veut que des légumes verts.

20 Mars. — Pas de vomissements depuis deux jours, mais la malade se plaint toujours d'une sensation très-pénible à l'épigastre. On applique 6 ventouses scarifiées, qui permettent de recueillir 137 grammes de sang immédiatement soumis à l'analyse.

Les 137 grammes de sang contiennent 0,406 milligrammes d'urée (soit 0,296 au lieu de 0,016 p. 100).

Le même jour 420 centimètres cubes de matières vomies sont également analysés, et contiennent 1,197 d'urée, (soit 0,285 p. 100).

Il est bien à regretter que M. Hepp, dans ses analyses si précises du sang, n'ait pas recherché, outre l'urée, les autres principes de l'urine, créatine, créatinine, etc. Probablement ces principes eussent été également rencontrés et en plus grande quantité qu'à l'état normal.

21 Mars — Les vomissements persistent. Même état d'ailleurs. Dans le but de rechercher l'expiration ammoniacale, nous prions la malade d'expirer pendant quelque temps dans un flacon à deux tubulures contenant du papier de tournesol très-sensible. Le papier bleuit assez bien au bout d'une demi-heure, mais un de nos camarades qui a bien voulu se soumettre aussi à cette expérience, est arrivé dans le même temps à un résultat à peu près identique. Cette expérience n'est donc point en faveur du fait invoqué par Frerichs, ajoutons encore que notre malade présente plusieurs dents cariées, qui probablement retiennent des particules alimentaires en putréfaction, d'où le faible dégagement d'ammoniac qui a légèrement bleui le papier de tournesol. Enfin, la salive réduite en vapeur, est probablement aussi pour quelque chose dans la coloration bleue prise par le papier.

29 Mars. — Les vomissements deviennent de plus en plus fréquents. La malade ne peut plus rien supporter.

Les urines, du 28 au 29, ne dépassent pas 1000 centimètres cubes; elles ont une réaction acide. L'analyse montre qu'elles contiennent :

Eau 971,4; matières solides 28,6, parmi lesquelles on rencontre : albumine 8,80; urée 10,37 (au lieu de 28 à 33); matières extractives 5,23; sels inorganiques 4,20.

11 Avril. — Pendant toute la journée d'hier, vomissements presque continuels. — Fièvre, pouls 84, température 38,8. — Abattement très-pro-

noncé. — État d'inanition. — Céphalalgie. — Frissons très-fréquents. — Point de selles depuis trois jours. Même résultat dans la recherche de l'expiration ammoniacale.

Dans le courant de l'après-midi la malade a vomi à plusieurs reprises des matières stercorales. Ces vomissements se sont montrés après un besoin de défécation impossible à satisfaire.

La malade succombe dans la soirée, dans un état d'épuisement complet.

Autopsie. — Cerveau. — Arachnoïde soulevée partout par de la sérosité claire remplissant toutes les anfractuosités cérébrales allant jusqu'à 150 gr. Point de suffusion sanguine nulle part. Tissu cérébral œdémateux et anémié. Point de liquide dans les ventricules. Arachnoïde épaissie légèrement dans presque toute son étendue, et présentant de nombreuses taches laiteuses, restes d'une ancienne inflammation.

Thorax. — Poumons très-sains. Adhérences pleurales à droite. Cœur flasque, exsangue, petit.

Abdomen. — Traces d'une ancienne péritonite. Adhérences cellulaires fortes entre le diaphragme, le foie et la rate. Reins volumineux, l'un pèse 180 gr., l'autre 150, assez consistants, non déformés, présentant à l'extérieur et à la coupe une couche gris-jaunâtre marbrée. Point de lésions canaliculaires de la maladie de Bright. Imprégnation de tout l'appareil vasculaire par des corpuscules amyloïdes abondants.

Rate : Hypertrophiée de moitié, présentant à la coupe une infinité de petits points blancs grisâtres parfaitement visibles à l'œil nu, semblables à des petits grains de sagou. Ces points ne sont autre chose que des corpuscules amyloïdes, la réaction chimique et l'examen microscopique le prouvent. Le foie n'est pas malade

Tube digestif. — Parfaitement intact dans toute sa longueur. Un peu de dégénérescence amyloïde dans la partie moyenne et inférieure. Rien à l'estomac.

Remarque. — L'examen du tube digestif de cette jeune fille prouve que les nombreuses altérations signalées par Treitz[1], et attribuées par lui à la transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque pendant son passage

[1] *Loc cit.*

dans l'intestin, n'existent pas toujours. Cette observation tend à prouver aussi qu'il n'est pas toujours nécessaire, pour expliquer les vomissements et la diarrhée urémiques, d'invoquer une transformation de l'urée. On sait, en effet, que du carbonate d'ammoniaque circulant dans l'intestin, détermine des lésions graves, déjà signalées par Orfila, et depuis formellement démontrées par C. Bernard. Or, ces lésions n'existent pas ici, donc il n'y avait pas de carbonate d'ammoniaque en circulation dans l'intestin. Et pourtant les vomissements ont été le phénomène saillant de la maladie; donc les vomissements urémiques peuvent exister sans transformation de l'urée.

N'est-il pas d'ailleurs très-rationnel d'admettre que le tube digestif se trouve chargé de suppléer les reins, dont les fonctions s'exécutent mal, et d'éliminer, sans les transformer, des substances qui, retenues en trop grande quantité dans le sang, donneraient lieu aux accidents nerveux qu'on observe ordinairement dans l'Urémie, alors que les vomissements et la diarrhée cessent.

Observation IV.

Marie H... âgée de 20 ans, couturière, entre à la Clinique le 25 avril. — Cette jeune fille d'un tempérament lymphatique et d'une constitution chétive, est la dernière survivante de 9 enfants, tous morts en bas âge. Elle habite ordinairement un logement froid et humide, et vit dans de mauvaises conditions hygiéniques. Il y a quatre ans, elle eut des accès de fièvre intermittente. Elle fut menstruée à 17 ans, mais d'une façon très-irrégulière; les règles étaient pâles et douloureuses, elles se sont supprimées il y a un an, sans cause connue, et n'ont pas reparu depuis.

Dans le courant de l'année; épanchement ascitique, œdème de la face et des extrémités. Ces manifestations disparurent sans traitement.

Depuis 3 mois, œdème des extrémités inférieures, diarrhée colliquative (30 selles par jour, dit la malade). Soif très-vive (10 litres dans les 24 heures), toux fréquente sans expectoration. Pas de palpitations de cœur, dyspnée après une marche un peu longue. Douleurs erratiques dans l'abdomen, rien dans la région lombaire. Depuis 15 jours la maladie continuant à faire des progrès, Marie H... se décida à entrer à l'hôpital. A son entrée (25 avril) on constate :

teint pâle, couleur terreuse, sclérotiques fayencées, muscles flasques, muqueuses décolorées. — Infiltration des extrémités inférieures, surtout marquée aux malléoles. L'œdème occupe aussi les parois abdominales, peut-être même il y a un peu d'ascite.

Rien au cœur. Craquements humides au sommet des deux poumons (tubercules en voie de ramollissement) — Légère excavation à la partie interne de la fosse sus-épineuse droite. Toux fréquente avec exacerbation matin et soir Expectoration peu abondante de crachats gommeux très-adhérents.

Apyrexie. — Soif vive; Diarrhée liquide; les selles contiennent des portions d'aliments non digérés; urines abondantes mousseuses, donnant un abondant précipité par l'acide nitrique et la chaleur.

L'analyse chimique des urines recueillies du 30 avril au 1er mai s'élevant à 2600 centimètres cubes, d'une densité 1,007 et de réaction alcaline, montre que :

Matières contenues.	1000 cent. cubes contiennent.	Urines de 24 heures contiennent :
Eau	986,00	2563,6
Matières solides	14,00	36,4
Total	1000,00	2600,00
Albumine	3,16	8,21
Urée	1,95	5,07 au lieu de 28 à 33
Acide urique.	Traces.	. . . . .
Matières extractives	3,29	8,55 au lieu de 10 à 13
Sels inorganiques.	5,60	14,56 (poids normal)
Chlorure de sodium.	4,50	11,70 au lieu de 8 à 10

Dépôt presque nul. Examen microscopique; après filtration : les urines contiennent des dépouilles fibrineuses et granuleuses, pas de cylindres hyalins.

Ainsi l'urée a considérablement diminué, les matières extractives et les sels inorganiques sont en proportion à peu près normale.

2 Mai. L'œdème a un peu diminué ; la diarrhée persiste, cependant les selles sont moins nombreuses.

Les matières fécales soumises à l'analyse chimique par M. Hepp contiennent 0 gr. 187 d'urée pour 100 centim. cubes, soit 1,61 pour les 860 centim. cubes recueillis pendant la journée.

L'examen microscopique des urines montre des dépouilles fibrineuses et granuleuses, sans cylindres hyalins (Affection à la 2e période. Exsudation et desquamation des tubes et des glomérules).

22 Mai. Dyspnée considérable, 56 inspirations par minute. — L'œdème a augmenté et va jusqu'à l'angle de l'omoplate. Un peu d'hydrothorax et d'hydropéricarde. — La diarrhée a cessé.

Analyse des urines : Émission de 24 h. 2650 centim. cubes. Densité 1,004. Réaction alcaline, couleur jaune verdâtre.

Matières contenues.	1000 cent. cubes contiennent :	Composition des urines de 24 heures.
	grammes.	grammes.
Eau	988,0	2618,20
Matières solides	12,0	31,80 (au lieu de 50 à 62)
Total	1000,00	2650,00
Albumine	4,20	11,13
Urée	4,50	9,28 (au lieu de 18 à 33)
Acide urique. . . . . Matières extractives	2,30	6,09 (au lieu de 10 à 13)
Sels inorganiques.	2,00	5,30
Chlorure de sodium.	1,40	5,71 (au lieu de 8 à 40)

Nota. Faible dépôt de cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien neutre. Cylindres fibrineux.

7 Juin. La malade ne peut plus quitter le lit. L'état général est caractéristique de l'infection urémique. (Teint gris d'argent, stupeur morale très-prononcée).

17 Juin. 16 selles diarrhéiques depuis hier ; malaise général, hyperesthésie du tronc et des membres inférieurs (*sanguis moderator nervorum*).

L'expiration ammoniacale recherchée au moyen d'une baguette trempée d'acide chlorydrique est insensible.

20 Juin. Depuis hier, vomissements; hyperesthésie générale; affaissement très-prononcé ; apyrexie.

22 Juin. Même état d'hyperesthésie; sensations analogues à celles produites par la strychnine ; il suffit de toucher la malade pour la sortir immédiatement de sa torpeur ; la mobilité et les mouvement reflexes ne sont pas altérés.

24 Juin. Depuis hier Marie S. est dans le côma, elle a déliré cette

nuit; même état d'hypérestésie; pas de selles ni d'urines depuis hier matin. Actuellement la malade est à l'agonie. Pas de symptômes convulsifs; pas d'expiration ammoniacale sensible. Marie S. est morte à 9 h. du soir.

Autopsie dirigée par M. le docteur Feltz. — Reins très-augmentés de volume, pâles à la surface, sans granulations périphériques. La surface de section montre la substance corticale et les colonnes de Bertin considérablement tuméfiées et décolorées, aspect qui fait supposer une dégénérescence amyloïde.

La substance liquide exprimée et examinée au microscope tient en suspension des éléments graisseux et des cylindres épithéliaux également graisseux. Les coupes de la substance corticale révèlent tous les caractères de la néphrite parenchymateuse.

La tunique tubulaire est encore visible, mais présente en divers points des renflements qui communiquent aux tubes un aspect variqueux.

Le rein gauche présente une excavation considérable remplie de pus. Cet abcès, de nature probablement tuberculeuse, est sans communication avec les tubuli.

Poumons : Tubercules en voie de ramollissement au sommet des deux poumons. Caverne dans la fosse sous-épineuse droite. Nombreuses ulcérations. Foie graisseux. Intestins présentant les altérations caractéristiques de la dyssenterie chronique. Les indices de dégénérescence amyloïde se sont vérifiés. L'intestin, dans toute sa partie supérieure, le foie, les reins en sont atteints. L'examen microscopique de la moëlle révèle une augmentation du volume et du nombre des corpuscules qui s'y rencontrent normalement. Peut-être est-ce à cette altération de la moëlle qu'il faut attribuer les accidents hypérestésiques observés pendant les derniers jours de la maladie.

Le cerveau est parfaitement sain. Pas d'épanchement dans les ventricules. Le cœur est petit, normal. Le sang recueilli pendant l'autopsie (175 cent. cubes) fut examiné par M. le docteur Ritter. Le chlorure de zinc donna lieu à un abondant précipité *de chlorure de créatinine et de zinc*, et d'une matière poisseuse indéterminée qui a refusé de cristalliser.

DEUXIÈME PARTIE.

Doctrines anciennes.

CHAPITRE PREMIER.

Fonctions des reins. — Composition normale des urines.

Quelques mots seulement sur les fonctions des reins et sur la composition des urines. Cette étude est indispensable pour apprécier à leur juste valeur les faits invoqués à l'appui de l'intoxication du sang.

I. Les reins sont chargés de faire la lessive du sang. Cette expression rend bien compte du mode d'action de ces organes appelés à séparer et à éloigner du sang les substances nuisibles qu'il contient.

« Ils agissent comme un filtre, dit Golding Bird [1], et enlèvent de la circulation l'eau qui s'y trouve en excès. Mais surtout, ils agissent comme dépurants du sang, et concourent à l'entretien de la vie, en enlevant de la circulation *un résidu* ou substance qui, retenue, serait non-seulement nuisible, mais mortelle. Chaque animal développe dans son propre organisme, pendant les phases de la métamorphose des tissus, certaines substances azotées qui, par leur accumulation dans le sang, empoisonnent aussi bien que le venin provenant de la morsure d'un reptile. »

Et nous voyons en effet que des accidents coïncident en général avec une diminution dans la quantité des matières excrémentitielles que doit normalement contenir l'urine de 24 heures. L'urine est donc la lessive du sang : voyons ce qu'elle contient.

« Au point de vue physiologique, l'urine, dit Golding Bird, doit être regardée comme provenant de trois sources différentes, chacune agissant également pour conserver et garantir l'équilibre dans la balance délicate de sé-

[1] *Traité de l'urine et des dépôts urinaires*, par Golding Bird. Traduction de l'anglais par O'Rorke 1861.

crétion et d'excrétion de ce liquide. Les boissons aqueuses produisent une copieuse émission d'urines pâles et indiquent la source de la plus grande quantité de la sécrétion urinaire, en même temps qu'elles démontrent la grande activité de l'importante fonction des reins pour le rejet de tout excès de liquide entré dans la circulation.»

Telle est la première source de l'urine; c'est l'urine de la boisson (*Urina potûs*). On l'observe après l'ingestion d'une abondante quantité de liquide; elle est généralement pâle et d'une faible densité : 1,003 à 1,009.

La seconde source de l'urine est fournie par toute substance entrée dans la masse circulatoire, et qui n'est pas nécessaire à la nutrition du corps, ni susceptible de fournir les éléments normaux du sang physiologique. Cette urine est surtout celle sécrétée après un repas copieux; elle varie beaucoup dans ses caractères physiques; elle est ordinairement très-chargée et d'une densité de 1,020 à 1,030. On la désigne sous le nom d'*Urina chyli vel cibi*.

Enfin, la troisième source de l'urine se trouve dans le sang lui-même. Elle est formée par les éléments résultant de la désorganisation des tissus devenus impropres à passer par quelque transformation utile à l'économie, et dont celle-ci ne peut se débarrasser, soit par les poumons, soit par la peau. Cette urine, sécrétée par le sang, est indépendante de l'influence immédiate de la nourriture et de la boisson. Sa densité varie de 1,015 à 1,025. C'est l'urine du sang (*Urina sanguinis*). C'est elle qui constitue à proprement dire la véritable urine; c'est elle qui doit surtout nous occuper dans ce travail.

Nous ne saurions mieux faire ici, pour expliquer la formation de cette urine, que reproduire la remarquable page de Golding Bird : «Les molécules vieillies et épuisées de la structure animale ne sont pas excrétées sous la forme d'un tissu mortifié; mais, devenant liquides, elles retournent dans la circulation par un nouvel arrangement de leurs molécules. Il en résulte une série de combinaisons riches en azote qui est excrétée par les reins, tandis que les produits contenant une surabondance d'éléments combustibles (carbone, hydrogène et soufre), sont appelés à jouer, principalement en traversant le foie, un rôle important avant leur élimination successive du système. Ainsi, le sang non-seulement transporte dans son cours les éléments puisés dans les aliments et destinés à notre nutrition, mais il sert encore de

conduite à la matière provenant de la destruction et de la liquéfaction de nos tissus usés et brûlés. »

Et ailleurs : « Les atômes des tissus usés en rentrant dans le sang, sont enfin rejetés du corps en formant les matériaux bien définis des excrétions. De récentes recherches ont rendu possible ce fait, que ces matériaux ne sont pas tout-à-fait transformés en urée, en acide urique, etc., mais subissent une série de changements transitoires dont plusieurs ont été étudiés avec succès. Ainsi, dans les liquides obtenus par la macération des tissus de l'économie dans l'eau, les corps ci-dessous ont été découverts : créatine, créatinine, glycocolle, acide inosique, sarcosine, acide lactique, hypoxantine, inosite, outre certains acides volatils mal déterminés. Tous ces corps peuvent être regardés comme des degrés de transition dans la métamorphose des éléments usés de nos tissus qui constituent les excrétions. »

II. Voyons maintenant quelle est la composition moyenne de ce liquide excrémentitiel éliminé par les reins.

Golding Bird, que nous ne saurions trop citer en pareille matière, considère l'urine normale comme une solution dans l'eau des principes suivants :

A. *Produits organiques.*

1° Matériaux caractéristiques de la sécrétion, provenant de l'assimilation destructive des tissus, et séparés du sang par les reins: *Urée, acide urique, créatine, créatinine, matières colorantes et odorantes.*

2° Matériaux dérivés principalement des aliments, pendant les procédés de l'assimilation. En addition à ceux ci-dessus, *acide hippurique, acide lactique*, constituants accidentels.

B. *Produits inorganiques.*

3° Combinaisons salines séparées du sang et provenant de la nourriture : *sulfates, phosphates, chlorure de sodium*, et tous les sels solubles pris dans les repas, et éprouvant souvent une décomposition dans l'économie.

4° Combinaisons solubles principalement engendrées pendant les procédés d'assimilation destructive : *phosphates, sulfates.*

C. *Substances provenant des voies urinaires.*

5° *Mucus vésical;* 6° *Débris d'épithélium;* 7° *Phosphate de chaux.*

« Parmi ces produits, ajoute Golding Bird, ceux de la 1re classe doivent être seuls considérés comme réellement essentiels à l'urine et caractéristiques de cette sécrétion ; les reins étant les uniques organes qui, dans l'état normal, éliminent ces éléments du sang. »

M. Hepp, pharmacien en chef de l'hôpital civil de Strasbourg, a donné le tableau suivant de la composition moyenne des urines normales de 24 h.

Matières contenues.	Composition des urines en 24 h.	Composition pour 1000 cent. cubes.
Quantité d'urine	1600 à 1800	. . . . .
Réaction	Acide.	. . . . .
Acide libre	2,19 à 3,32	1,36 à 1,84
	Grammes.	Grammes.
Eau.	1550 à 1738	968,75 à 965,5
Matières solides	50 à 62	31,25 à 34,5
Total	1600 à 1800	1000 00
Urée	28 à 33	17,5 à 18,3
Acide urique.	0,5 à 0,7	0,31 à 0,38
Matières extractives.	10 à 13	6,25 à 7,20
Sels inorganiques	12 à 15	7,50 à 8,33
Chlorure de sodium.	8 à 10	5 à 5,55
Phosphate de chaux	0,4 à 0,6	0,25 à 0,33
Phosphate de magnésie . . .	0,9 à 1,1	0,56 à 0,61
Acide phosphorique.	1,6 à 2,8	1,00 à 1,60
Acide sulfurique	1,5 à 2,5	0,93 à 1,40
Ammoniaque.	0,6 à 0,8	0,37 à 0,44

Il est bon de rappeler que ces urines proviennent d'individus qui vivent dans un pays où la bière constitue la principale boisson. Il n'y a par conséquent rien d'extraordinaire dans la quantité d'urine 1600 à 1800 que M. Hepp considère comme la moyenne excrétée en 24 heures, et bien que cette moyenne surpasse de beaucoup celle donnée par d'autres observateurs. Les urines analysées par M. Hepp sont, par ce fait même, plus riches en eau ; ainsi elles contiennent environ 96 pour 100 d'eau.

Il y a aussi entre cette analyse de M. Hepp et celles données par d'autres observateurs, une différence notable dans la proportion des matières solides. Ainsi Beclard (Traité de physiologie) estime que l'homme excrète en 24 heures de 62 g. 5 à 87 gr. 5 de matières solides. M. Hepp trouve seulement 50 à 62 grammes. Cette différence nous paraît devoir s'expliquer par

la classe des individus dont les urines ont été analysées par M. Hepp. Ces urines proviennent en effet de personnes habituellement admises dans les hôpitaux, c'est-à-dire, d'indigents mal nourris, et surtout mangeant peu de viande. Il est à remarquer d'ailleurs que si on fait la moyenne des analyses données par les divers auteurs, on arrive assez exactement aux résultats obtenus par M. Hepp. Parmi les produits désignés dans cette analyse sous le nom de matières extractives, se rencontrent plusieurs principes azotés qui doivent nous occuper dans un prochain chapitre.

Nous nous contenterons ici, pour avoir une idée de leur poids dans l'urine normale, de reproduire les analyses de quelques chimistes autorisés qui les ont isolés.

Ainsi, Lehmann trouve dans 1000 centim. cubes d'urine : eau 932 gr. ; urée 32 gr. 9 ; acide urique 1 gr. 1 ; créatine et créatinine 1 gr. 5 ; matières extractives autres 11 gr. 5 ; sels organiques 16 gr. 10.

Ces chiffres nous paraissent provenir d'une urine très-concentrée, car la quantité d'urée et de matières extractives signalées par cet auteur est beaucoup plus forte que celle signalée par d'autres chimistes. Lionel Beale[1], dans son *Traité de l'urine*, adopte la moyenne suivante pour 24 heures : émission 1120 à 1700 ; densité 1,015 à 1,025 ; eau 1002 à 1503 ; matières solides 48 à 72 ; matières organiques 36 à 54 ; matières salines 15 à 18. Puis il reproduit, d'après plusieurs auteurs, les chiffres suivants : urée 24 à 36 ; créatine 0,203 à 0,378 (Tudichum) ; créatinine 0,330 à 0,600 ; acide hippurique 1,80 (Halwachs), 0,450 (Tudichum) ; matières extractives 8,40 à 12,00.

III. Peut-être, il eut été utile de mettre en regard du tableau de la composition des urines normales, d'après M. Hepp, quelques-unes des nombreuses analyses qui ont été faites des urines provenant des malades urémiques de la Clinique. Nous avons reproduit ces analyses dans le cours des observations qui précèdent ; il suffira d'y jeter un coup-d'œil pour s'apercevoir que réellement l'urée et les matières extractives sont très-notablement diminuées, et vont diminuant de plus en plus, à mesure que la maladie fait des progrès.

[1] *Loc. cit.*

CHAPITRE II.

Doctrines humorales. — Théorie de C. Bernard, de Traube.

I. Nous examinerons très-brièvement les deux grandes théories humorales de l'Urémie et les objections sérieuses que leur font plusieurs auteurs.

L'Urémie est toujours un état secondaire. Elle est la conséquence fatale d'un empêchement quelconque à l'excrétion de certains principes de l'urine, Et cet empêchement survient non-seulement dans la maladie de Bright aiguë ou chronique, mais aussi dans l'albuminurie scarlatineuse, dans celle des femmes enceintes, du choléra, du typhus; ou encore quand une tumeur, un calcul, un rétrécissement déterminent directement ou indirectement l'oblitération des uretères ou de l'urètre. Alors les reins ne fonctionnent plus; ils n'enlèvent plus au sang les produits résultant du déchet de nos tissus; l'organisme tout entier en est infecté.

Quels sont, parmi ces principes de l'urine, ceux dont l'action malfaisante a surtout été invoquée? Quelques années après la découverte de l'urée dans le sang des albuminuriques par Bostock (1828) et Christison (1829), Wilson[1] émit la théorie suivante :

Dans la néphrite albumineuse, l'*Urée* s'accumule dans le sang, et cette accumulation coïncidant avec la perte d'une grande quantité d'albumine, est la cause des accidents nerveux. De nombreux observateurs, surtout à l'étranger, ne tardèrent pas à adopter cette théorie. En France, et malgré toute l'autorité de M. Rayer, qui l'avait adoptée et exposée dans son *Traité des Maladies des reins*, cette doctrine humorale fut longtemps repoussée. Cependant les nombreux travaux des chimistes de l'époque ne tardèrent pas à démontrer l'accumulation réelle de l'urée tant dans le sang que dans les matières vomies ou dans les épanchements séreux de quelques hydropiques.

Dès lors, et jusqu'à Frerichs[2] (1851), l'intoxication du sang par l'urée fut généralement admise. Elle avait, en effet, de sérieuses raisons d'être; tou-

[1] Wilson 1833, *London med. Gaz.* — [2] Frerichs 1851, *Die Bright'sche Nierenkrankheit und deren Behandlung.*

jours on rencontrait de l'urée en très-notable proportion dans le sang des albuminuriques, tandis qu'au contraire il fut souvent impossible de constater la moindre altération cérébrale, bien que ces altérations eussent été les seules invoquées jusqu'à Wilson.

Mais Frerichs [1], s'emparant d'une idée antérieurement émise par M. Rayer [2], déclara, en 1851, que l'urée ne devient agent toxique qu'après sa transformation en carbonate d'ammoniaque, et soutint que cette transformation s'opère dans le sang.

M. le docteur Tessier [3], dans sa thèse inaugurale, a exposé avec un talent bien remarquable la doctrine de Frerichs, et s'en est montré le partisan déclaré. Une théorie si bien présentée paraissait à l'abri de toute objection; cependant des recherches nombreuses ne tardèrent pas à démontrer qu'il est impossible d'invoquer toujours le carbonate d'ammoniaque comme cause des accidents urémiques. Voyons quelles sont les raisons qui ont fait rejeter la théorie de l'intoxication par l'urée pure, et celles invoquées à l'appui de la nouvelle doctrine.

I. Frerichs attaqua d'abord la théorie de l'intoxication par l'urée. Il déclara, par exemple, que dans un cas où il avait trouvé la plus grande quantité d'urée qu'il eût jamais rencontrée dans le sang, il n'observa aucune tendance aux troubles urémiques.

M. le professeur Wieger [4] (1854) a souvent aussi trouvé l'urée en excès dans le sang d'albuminuriques qui n'ont pas eu de convulsions, même de ceux qui ont guéri. Les analyses que nous reproduisons dans nos observations cliniques, tendent également à prouver que l'urée peut exister en très-forte proportion dans le sang, sans donner lieu à des accidents immédiats. Frerichs avait d'ailleurs pratiqué des injections d'urée dans le sang de plusieurs animaux, et déclaré que ces injections sont innocentes; ou du moins, qu'elles ne donnent pas lieu aux accidents éclamptiques observés dans la maladie de Bright.

Enfin, M. Picard [5], après avoir dosé l'urée dans le sang normal et dans le sang de plusieurs albuminuriques, conclut :

[1] *Die Bright'sche Nierenkrankheit und deren Behandlung.* — [2] 1839, *Traité des maladies des reins et des altérations de la sécrétion urinaire*, t. I, p. 85. — [3] De l'Urémie, thèse de Paris (1856). — [4] *Recherches critiques sur l'Éclampsie urémique* (1854), *Gazette de Strasbourg*. — [5] Thèse inaugurale : *Dosage de l'Urée dans le sang et dans les diverses sécrétions* (1856).

« 1° L'Urémie (accumulation de l'urée dans le sang) est un caractère essentiel de la maladie de Bright; 2° le degré d'Urémie est proportionnel à l'intensité de l'affection rénale; 3° l'Urémie diminue à mesure que la maladie tend à se terminer par la guérison; 4° les accidents cérébraux sont très-fréquents dans la maladie de Bright, et peuvent être diagnostiqués pendant la vie; ils sont probablement dus à l'arrêt de la sécrétion urinaire, mais l'*urée ne paraît pas être le principe toxique.* »

Ainsi, l'urée en tant qu'urée, ne paraît pas jouir de propriétés très-malfaisantes. Cependant nous verrons que plusieurs auteurs, M. Gallois entre autres, se sont fait les défenseurs de la théorie de Wilson.

II. Frerichs invoque en faveur de sa doctrine la présence de l'ammoniaque dans le sang des urémiques. Et en effet, dit-il, ce sang, traité par la potasse caustique, dégage d'abondantes vapeurs blanches en présence d'une baguette trempée d'acide chlorhydrique.

Mais, dit M. Picard[1], l'acide chlorhydrique dégage des vapeurs blanches au simple contact des vapeurs d'eau distillée; et nous avons nous-mêmes vérifié ce résultat. De plus, dit encore M. Picard, il est très-possible que l'addition de potasse caustique donne lieu à une décomposition des éléments protéiniques, et amène ainsi un dégagement d'ammoniaque, bien qu'il n'en existât pas antérieurement dans le sang.

Un autre fait très-important fut la découverte de MM. Hepp et Picard. Il fut prouvé par eux que le sang normal contient de l'ammoniaque se manifestant par sa réaction en présence du papier d'hématoxyline. Dumas et Lecanu avaient déjà signalé ce fait, et C. Bernard[2] l'appuya de toute son autorité : « En examinant, dit-il, le sang sain ou normal, on a vu que le carbonate d'ammoniaque existe presque toujours dans le sang de l'homme. » Malheureusement il fut impossible jusqu'à ce jour de doser cet ammoniaque. Il s'agissait en effet, pour Frerichs, de démontrer que du carbonate d'ammoniaque se trouve dans le sang des urémiques en plus grande quantité qu'à l'état normal. Et M. Picard établit parfaitement cette nécessité dans la conclusion suivante : « Il faudrait, dit-il, doser l'ammoniaque dans le sang

[1] *Loc. cit.* — [2] C. Bernard, 1859. *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme.*

normal de manière à avoir un terme de comparaison, voir aussi si cette quantité d'ammoniaque augmente réellement, et d'une façon constante, dans le sang des urémiques. S'il en est ainsi, la théorie de Frerichs sera confirmée» (Tessier : *Extrait des archives de médecine*, 1856). Mais, je le répète, il n'a pas été possible jusqu'à ce jour de doser l'ammoniaque dans le sang normal, et même son existence, généralement admise, a été niée par quelques observateurs qui prétendent, non sans raison peut-être, que le sang, dès qu'il est tiré de la veine, subit immédiatement une fermentation ammoniacale. M. Hepp a pu, à la vérité, doser l'ammoniaque dans le sang de certains urémiques (Observation 1re) ; mais est-il possible d'affirmer que l'urée, qui se trouve aussi en très-forte proportion dans ce sang pathologique, ne subit pas une transformation par la simple action de la chaleur sur un liquide qui, ne se trouvant plus en circulation, est par conséquent très-disposé à se décomposer par fermentation.

D'ailleurs, même en admettant que l'ammoniaque existe réellement dans le sang en pleine cirulation, admettant même qu'il s'y trouve en quantité plus forte qu'à l'état normal chez les urémiques, est-il possible de dire que les accidents nerveux sont dus à la *seule présence* de cet ammoniaque. Nous n'hésitons pas à répondre : Non, du moins dans la majorité des cas, et les injections de C. Bernard, celles de Frerichs lui-même sont concluantes à cet égard. «De petites quantités de carbonate d'ammoniaque injectées dans les veines, ne produisent rien, dit C. Bernard. Lorsque nous l'avons injecté en proportion plus considérable , l'animal a poussé des cris, a été pris d'une agitation extrême qui a duré quelque temps; néanmoins il est revenu à la vie. »

Frerichs déclare avoir injecté 1 à 2 grammes et avoir observé des convulsions, du côma, une respiration irrégulière, etc.; la dose paraissait devoir tuer, et cependant, au bout de quelques heures la stupeur a cessé, l'expiration ammoniacale a cessé également, et l'animal est revenu à la santé.

A la vérité, il serait possible de dire que le carbonate d'ammoniaque étant une substance très-volatile, l'élimination, lorsqu'on injecte dans la veine se fait très-rapidement par les poumons, et qu'il faut alors renouveler la dose pour amener la mort. En effet, si l'injection est faite sous le tissu cellulaire, l'élimination pulmonaire est moins rapide, et les animaux succombent sous

l'influence de doses qui, injectées dans le sang, n'eussent pas occasionné la mort. C'est du moins ce qui paraît résulter des deux expériences que nous avons faites. Nous avons injecté à deux lapins une solution de 0,75 centigr. de carbonate d'ammoniaque sous le tissu cellulaire de la région dorsale. L'un d'eux, le plus petit, succomba au bout d'un quart-d'heure, après avoir éprouvé de très-fortes convulsions. Son urine, immédiatement recueillie, donnait des vapeurs blanches très-abondantes en présence de l'acide chlorhydrique. Le second, beaucoup plus fort, éprouva comme le premier des convulsions très-intenses, puis après un quart-d'heure de cet état, il urina très-abondamment. Son urine répandit un nuage de vapeurs blanches en présence de l'acide chlorhydrique. L'animal parut se remettre, il passa la nuit et succomba seulement dans la matinée du 3e jour sans avoir éprouvé, à notre connaissance, de nouveaux accidents nerveux. Il semble que chez ces deux animaux la voie d'élimination a surtout été le rein. En effet, l'expiration ammoniacale, si elle a existé, fut très-peu sensible aux réactifs habituels. Et l'élimination par les reins n'ayant pas été assez rapide, l'action toxique du sel ammoniac s'est manifestée dans toute son énergie.

Frerichs, en invoquant l'action toxique du carbonate d'ammoniaque, émettait donc un fait qui ne saurait faire l'ombre d'un doute; mais il fallait en outre démontrer que ce sel existe toujours dans le sang des urémiques, et en suffisante quantité pour donner lieu aux accidents observés. Alors seulement il sera possible d'admettre qu'il est la véritable cause de l'Urémie. Frerichs n'est certainement pas arrivé à ce résultat absolu, irréfutable. Nous n'attachons pas une grande importance à ce fait indiqué par le même auteur : « Le sang des urémiques prend une teinte violette et dégage une odeur ammoniacale. »

Qui sait, dit M. Michel [1], et nous partageons son avis, s'il faut attribuer cette odeur à du carbonate d'ammoniaque, ou si elle n'est pas due aux matières extractives elles-mêmes qui, ainsi que toutes les substances, produits d'une décomposition organique, répandent une odeur ammoniacale. Et ici M. Michel est l'interprète des idées de Brett et de Bird, qui déclarent avoir rencontré dans le sang des albuminuriques une matière extrac-

[1] 1860. *Étude sur les accidents urémiques* (thèse de Strasbourg).

tive, laquelle dégage une odeur urineuse quand on la traite par l'acide nitrique. Quant à la coloration violette que prend le sang, nous avons vu l'injection de plusieurs substances dites extractives la communiquer aussi.

Reste une bonne raison invoquée par Frerichs : c'est l'*expiration ammoniacale*, toujours observée, dit-il, chez les urémiques. Et il ajoute que cette même expiration ammoniacale s'observe chez tous les animaux néphrotomisés, quelques heures après l'opération.

Mais les contradicteurs ne manquent pas ici : les uns niant l'expiration ammoniacale, d'autres l'attribuant à des causes purement accidentelles, tout-à-fait indépendantes de l'Urémie. Ainsi, Schottin[1] démontra que l'haleine contient des vapeurs ammoniacales toutes les fois que des fuliginosités s'accumulent sur les gencives et sur la langue, toutes les fois que les malades présentent des dents cariées où sont retenues des particules alimentaires en putréfaction, quand les malades respirent la bouche ouverte ; très-souvent aussi chez des individus atteints de phthisie tuberculeuse, d'angine tonsillaire, de fièvre typhoïde, etc., etc. Schottin déclare aussi que sur seize individus présentant manifestement les symptômes de l'Urémie, il put une seule fois, et malgré de nombreuses tentatives, constater positivement l'expiration ammoniacale, et c'était chez un malade plongé dans la stupeur, respirant la bouche ouverte et ayant les dents et les gencives tapissées de mucus.

« J'ai souvent examiné l'haleine des malades urémiques, dit Lionel Beale, et le plus ordinairement il m'a été impossible de constater l'expiration ammoniacale. »

Pour pouvoir juger sans parti pris la doctrine de Frerichs, nous devons ici nous arrêter quelque temps aux expériences de M. Gallois et à celles plus récentes de Hammond. « L'urée introduite dans le sang, dit M. Gallois[2], passe dans les urines; mais il se peut que les reins n'éliminent pas toute l'urée engagée dans la circulation, et il est permis d'admettre que cette petite quantité d'urée non éliminée est suffisante pour amener sans transformation les accidents de l'Urémie. »

En effet, M. Gallois fit absorber à cinq lapins 20 grammes d'urée pure. Tous succombèrent, après avoir présenté comme symptômes saillants une

[1] *Loc. cit.* — [2] Gallois 1857. *Essai physiologique sur l'Urée et les Urates* (thèse de Paris).

accélération de la respiration, un affaiblissement général, des tremblements, des convulsions suivies de tétanos et de côma.

« Jamais, dit M. Gallois, malgré toutes les précautions prises à cet effet, je n'ai pu, même alors que les accidents étaient dans toute leur force, constater l'expiration ammoniacale. »

Il est donc possible d'admettre que les reins, chez ces animaux, n'ont pas pu débarrasser le sang de l'énorme quantité d'urée qu'il contenait, et que les animaux ont succombé à l'intoxication par l'urée pure.

Dans une autre expérience, M. Gallois donna, trois jours de suite, à un lapin cinq grammes d'urée. L'animal n'éprouva aucun accident; l'urée se retrouvait en partie dans les urines.

A peine avons-nous dit quelques mots des essais de néphrotomie tentés par C. Bernard. Il nous suffit de savoir que, lorsque des animaux sont privés des reins, ils ne tardent pas à éprouver tous les accidents de l'urémie, vomissements, diarrhée, convulsions, côma, etc. Mais en général, dit C. Bernard, ils succombent seulement 60 ou 70 heures après l'opération.

Or, si, à l'exemple de Hammond[1], on injecte de l'urée dans le sang après avoir pratiqué la néphrotomie, alors la scène change du tout au tout. Hammond soumit un gros chien à la néphrotomie, et, 3 heures après l'opération, il injecta dans la veine jugulaire 3 grammes d'urée dans 120 gr. d'eau distillée et filtrée. Au bout de 45 minutes, l'animal fut pris de convulsions auxquelles succédèrent bientôt de la stupeur, du côma, et enfin la mort survenue 6 heures après l'opération. Il n'y eut ni vomissements ni expiration ammoniacale. L'estomac contenait de l'urée en nature.

Au contraire, une injection de la même quantité d'urée faite à un chien dont les reins fonctionnaient normalement, n'amena que les quelques accidents inhérents à l'injection elle-même. Au bout de 2 heures, l'animal a recouvré une santé parfaite. Ainsi, les chiens de C. Bernard, simplement néphrotomisés, succombent en moyenne 60 ou 70 heures après l'opération. Ceux de Hammond, néphrotomisés et surchargés d'une petite quantité d'urée, succombent au bout de 6 heures.

[1] Des effets produits par les injections d'urée dans le sang, *North-Americ. med. chir. Review* (1858).

N'est-il pas naturel d'induire de là que, dans le second cas, le sang a été gorgé d'une quantité d'urée subitement trop forte, que n'ont pu éliminer assez vite les organes succédanés des reins; et que les accidents si rapides qui ont amené la mort sont dus à la saturation du sang par l'urée, et aux modifications brusques apportées dans ses rapports avec les centres nerveux.

On ne saurait ici invoquer la transformation en carbonate d'ammoniaque. Hammond déclare positivement qu'il n'a pas pu constater l'expiration ammoniacale; et de plus, qu'il a retrouvé dans l'estomac l'urée en nature. Petroff[1] (appuyé de Bidder et de Schmitt), attaqua cependant les expériences de Hammond et soutint qu'il avait méconnu l'expiration ammoniacale. Hammond s'était servi d'acide chlorhydrique. On aurait pu tout au plus lui reprocher (et Brown Séquard[2] l'a fait) de s'être servi d'un moyen qui peut faire croire à l'existence de l'ammoniac, alors qu'il n'y en a réellement pas; mais il est certain que des vapeurs si peu chargées d'ammoniaque qu'elles soient, donnent toujours lieu par ce procédé à un nuage blanc très-visible. Et, si pareille chose ne s'est pas présentée dans les tentatives de Hammond, c'est que réellement il n'y avait pas d'ammoniac dans l'air expiré.

Petroff soutint en second lieu que du carbonnate d'ammoniaque se trouve au bout de 2 heures en très-forte proportion dans le sang des chiens néphrotomisés. Probablement Petroff a obtenu ce résultat en traitant le sérum par la potasse caustique, peut-être en produisant ainsi une décomposition rapide des éléments protéiniques. S'il en était autrement, nous n'hésiterions pas à prononcer le mot d'exagération; en effet, il est bien démontré que des accidents très-graves se montrent toutes les fois que du carbonate d'ammoniaque se trouve en certaine quantité dans le sang; et évidemment s'il y avait dans le sang des animaux néphrotomisés, et 2 heures après l'opération, la quantité de carbonate d'ammoniaque dont parle Petroff, ces animaux ne vivraient pas en moyenne 60 ou 70 heures ainsi que l'ont constaté C. Bernard et Hammond.

Cependant nous pensons que les conclusions de Hammond sont forcées.

Dans aucune circonstance, dit-il, l'urée introduite dans la circulation ne

[1] Petroff, *Arch. de Virchow.* — [2] *Journal de physiologie.*

se change en carbonate d'ammoniaque. Cette conclusion qui renverserait complétement la doctrine de Frerichs, ne nous paraît pas suffisamment établie, et nous ne saurions y souscrire, bien que nous soyons persuadés que tous les accidents urémiques peuvent éclater dans certains cas, sans qu'il y ait apparition ou augmentation d'ammoniaque dans le sang.

Nous ne pouvons pas admettre non plus que l'urée pure est le seul agent de l'intoxication dans l'Urémie. Mais nous pensons que, dans quelques cas au moins (surtout dans les cas de maladie de Bright chronique, alors que le sang est depuis longtemps malade, appauvri), l'accumulation de l'urée peut donner lieu à des accidents graves, sans qu'il soit utile d'invoquer, pour les expliquer, la transformation de ce corps.

Nous ne saurions non plus repousser complétement la théorie de Frerichs. Il est certain pour nous que du carbonate d'ammoniaque peut se rencontrer en excès dans le sang de quelques urémiques et donner lieu à des accidents graves ; mais il parait aussi bien démontré que, dans plusieurs cas d'urémie manifeste, le sang ne contenait pas d'ammoniaque. Il faut évidemment en pareil cas attribuer les accidents et la mort à d'autres causes.

J'adopte, en terminant cette longue discussion, bien écourtée cependant, les conclusions des deux plus savants physiologistes de l'époque.

« Je crois, dit C. Bernard, que lorsqu'il s'agit de rendre compte de ces désordres, il faut renoncer à l'explication qui les attribue à une intoxication par l'urée et par le carbonate d'ammoniaque. »

« Il semble très-probable aujourd'hui, écrit Brown Séquard[1], que l'Urémie est un ensemble de symptômes dépendant des causes diverses parmi lesquelles un empoisonnement par l'ammoniaque n'aurait qu'une valeur variable. »

II. *Théorie de C. Bernard* — Avant d'aborder l'étude de l'intoxication du sang par les matières extractives de l'urine, je dois rappeler en quelques mots l'idée émise par C. Bernard[2] dont j'ai eu si souvent à invoquer l'autorité dans le cours de ce travail.

« En résumé, dit-il, je crois que lorsqu'il s'agit de rendre compte des désordres urémiques, il faut renoncer à l'explication qui les attribue à une intoxication par l'urée et le carbonate d'ammoniaque. L'expérience de la sec-

[1] *Journal de physiologie.* — [2] 1855. Leçons de physiologie expérimentale professées au Collége de France (22e leçon).

tion ou de la ligature des nerfs rénaux nous paraît bien plus propre à fournir les éléments d'une solution vraie. Les accidents urémiques arrivent d'ordinaire alors que l'affection rénale est très-avancée, que le rein malade depuis longtemps vient à se désorganiser, qu'il se ramollit et tend à se résoudre en une fonte putride. La substance putride se trouve dès lors entraînée dans le torrent circulatoire, et détermine les accidents. Lorsqu'on a enlevé un rein à un animal, cet animal vit; tandis que, si au lieu de lui enlever le rein, on détruit simplement les nerfs qui s'y rendent, l'animal meurt constamment. Alors en effet ce rein s'atrophie et disparaît pour ainsi dire en déliquium. Cette fonte putride, dont les produits se mêlent au sang, est la cause de la mort analogue à celle occasionnée par l'injection des matières toxiques organiques. »

Certes, la théorie de C. Bernard est séduisante, et cependant il nous est impossible de nous ranger à son avis. M. Picard, dans son remarquable travail, a déjà attaqué cette manière de voir, et rapporte l'expérience de M. le professeur Michel : Ligature du plexus rénal chez un lapin, l'animal vécut et n'éprouva pas d'accidents remarquables. La fonte putride de l'organe ne se produirait donc pas toujours, ainsi que le veut C. Bernard, après la ligature des nerfs rénaux.

D'ailleurs cette désorganisation des reins n'existe pas toujours dans le cas d'Urémie. A la vérité l'extirpation d'un seul rein n'amène pas la mort parce que le second suffit pour remplir les fonctions normalement dévolues aux deux organes. Mais si les deux organes sont extirpés, ou bien si on fait simplement la ligature des uretères, alors les accidents ne tardent pas à éclater et sont bientôt suivis de mort. Et pourtant il n'y a pas eu ici de résorption putride, mais seulement résorption de l'urine.

En déterminant une fonte putride de l'organe, C. Bernard met l'animal dans des conditions qui ne sont pas celles habituelles de l'Urémie. L'animal succombe alors à une septicémie évidemment sans analogie de cause avec celle déterminée par la résorption des matériaux de l'urine.

Il est cependant possible d'admettre que, dans certains cas, les produits de la désorganisation du rein se joignent à ceux de l'urine non éliminée; mais ce n'est pas l'habitude.

Que de fois des accidents urémiques mortels ont éclaté, alors que les reins

ne présentaient aucune altération ; par exemple, dans des cas de rupture ou d'oblitération rapide des uretères, etc. Aussi nous nous en tenons, jusqu'à présent, à l'explication qui attribue les accidents urémiques à la rétention dans le sang des principes organiques de l'urine.

III. *Théorie de Traube.* — Cependant, une remarquable observation clinique me conduit à dire quelques mots d'une théorie physique émise, il y a quelques années seulement, par le professeur Traube[1]. Les passages qui suivent sont extraits de la *Gazette médicale de Strasbourg;* ils ont été traduits de l'allemand par le professeur agrégé Spielmann :

« Par suite de l'atrophie du système capillaire du rein affecté de néphrite diffuse, la tension du sang dans le système artériel se trouve augmentée, et il survient une hypertrophie du ventricule gauche du cœur dont le travail se trouve ainsi augmenté.

« L'hypertrophie du cœur produit nécessairement une tension intra-vasculaire plus considérable dans le système aortique. D'autre part la déperdition continuelle que le sang fait d'une certaine quantité d'albumine détermine une diminution dans la densité de ce liquide.

« Or, si une cause quelconque diminue la densité du sang et augmente la pression intra-vasculaire, il en résultera que les parois des capillaires laisseront transsuder la partie la plus fluide, c'est-à-dire le sérum du sang.

« Cette transsudation à travers les petites artères cérébrales, détermine un œdème du cerveau, et, par suite, sa compression. Enfin, le liquide exsudé ayant la même tension que le sang artériel (tension plus forte que celle du sang veineux), il en résultera que le sang sera chassé des veines ; par conséquent il y aura anémie cérébrale.

« Cette compression, cette anémie du cerveau donneront lieu aux divers accidents nerveux de l'Urémie (vertige, côma, convulsions, etc.), selon que les lésions seront localisées plus particulièrement à la base, ou la surface cérébrale. »

Telle est en quelques mots la théorie de Traube, théorie savante qui rapproche la cause des accidents urémiques du processus pathogénique attribué à l'épilepsie, mais qui n'est pas d'accord avec l'observation quotidienne.

[1] 1862. *Schmidt's Jahrbücher*, n° 3.

Voici l'observation qui nous a conduit à esquisser cette théorie :

Jean Lips, âgé de 53 ans, tailleur de profession, entre à la Clinique de M. le professeur Hirtz le 3 mai 1865. Cet homme, d'un tempérament lymphatique, paraît aujourd'hui dans un état cachectique très-prononcé. Il dit avoir eu, il y a 20 ans, plusieurs accès de fièvre intermittente. Depuis lors il a joui d'une assez bonne santé. Mais il a remarqué que, depuis six semaines seulement, ses pieds et ses jambes sont parfois très-enflés. Enfin, il y a dix jours environ, la malade a remarqué que ses urines contenaient du sang.

A son entrée à l'hôpital, le 4 mai, on a constaté : apyrexie, langue sèche, rouge à la pointe, recouverte d'un enduit briqueté; sécheresse de la gorge, soif, constipation habituelle. Œdème des extrémités inférieures allant jusqu'au-dessus des malléoles. Pas d'œdème de la face, point d'ascite. Rien de particulier à l'exploration du ventre. Pas de tuméfaction du foie.

Intelligence un peu troublée. Parfois surexcitation bientôt suivie d'un profond abattement. Peau sèche, terreuse. Urines précipitant abondamment par l'acide nitrique et la chaleur.

A partir de cette époque, nous ne suivrons pas le malade jour par jour, et nous n'insisterons que sur le point capital qui peut appuyer la théorie de Traube.

Le malade, en effet, fut pris le 8 mai de troubles cardiaques. On entendait un *souffle rapeux très-intense au premier temps. Les battements du cœur étaient très-énergiques.*

Quelque temps après, *des épanchements* se faisaient dans les plèvres, dans le péritoine et dans les membres.

Bientôt le bruit de souffle disparut, et le faciès cardiaque se dessina très-nettement; *en un mot, l'asystolie, avec tous ses caractères*, devint parfaitement nette.

Puis apparurent quelques troubles cérébraux peu intenses (hébétude, somnolence, légères convulsions de la face). Cet état s'aggrava rapidement et le malade tomba dans un coma prédécesseur de la mort.

L'autopsie révéla un *œdème du cerveau, de l'épanchement sous-arachnoïdien, et une hypertrophie considérable du ventricule gauche du cœur.*

Les reins présentaient les lésions atrophiques de la maladie de Bright.

Ainsi, chez cet individu, les altérations signalées par le professeur Traube existent bien manifestement, mais il n'en est pas toujours ainsi ; très-souvent les lésions manquent complétement, et pourtant des accidents cérébraux mortels ont existé, donc il n'est pas possible d'invoquer toujours la doctrine de Traube.

TROISIÈME PARTIE.

Du rôle des matières extractives dans l'intoxication du sang par l'urine.

CHAPITRE PREMIER.

I. Nous avons vu dans un précédent chapitre que l'urine contient, outre une forte proportion d'urée, beaucoup d'autres principes azotés encore mal connus, difficiles à isoler, et désignés sous le nom vague de matières extractives.

Puis nous avons admis que l'urée, et dans quelques cas, le carbonate d'ammoniaque, jouent un rôle important dans la production des phénomènes urémiques, mais qu'ils ne sont pas les seuls agents de l'intoxication.

L'urée et le carbonate d'ammoniaque n'étant pas les seuls agents toxiques, quels autres principes peuvent aussi nous rendre compte des accidents observés?

Lorsque les reins ne remplissent plus les grandes fonctions dont ils sont chargés; lorsque, pour une cause quelconque, ils ne peuvent plus éliminer les principes résultant de la désorganisation de nos tissus; alors, ce n'est pas seulement l'urée qui s'accumule dans le sang, mais ce sont aussi tous ces principes azotés dont la nature intime n'est pas encore bien connue, et que les chimistes désignent, dans les analyses d'urines, sous le nom de matières extractives.

Il serait vraiment bien étonnant que ces principes, qui sont le déchet de nos tissus, et qui, par conséquent, doivent être éliminés de l'organisme, pussent y être retenus impunément. Chez les animaux surmenés, il y a, par suite du fonctionnement exagéré des muscles, un déchet plus considérable qu'à l'état normal. Les reins, la peau et les organes supplémentaires ne suffisent plus alors à l'élimination des matières excrémentitielles; et celles-ci s'accumulent dans le sang. Des accidents nerveux ne tardent pas à éclater

et ces animaux succombent évidemment empoisonnés par ces matières, dont l'élimination ne s'est pas faite. Leur viande même ne peut plus servir, sans inconvénients, à l'alimentation de l'homme.

Eh bien, chez les urémiques, il se passe, croyons-nous, quelque chose d'analogue. Les reins ne fonctionnent plus, les matières excrémentitielles qui se font incessamment dans l'organisme, par l'accomplissement des fonctions de la vie, s'accumulent dans le sang. La composition de ce liquide est alors considérablement modifiée; l'impression qu'il produit sur le système nerveux n'est plus la même. De là, arrêt dans le fonctionnement normal des organes, accidents nerveux, mort.

II. Bien des physiologistes déjà ont signalé la rétention dans le sang des matières extractives de l'urine. Le fait a été constaté, et cependant, dit Lionel Beale (*Traité des urines*, 1864), nous ne savons rien encore de positif sur les résultats que pourrait avoir cette accumulation dans le sang.

« Dans la majorité des cas d'Urémie, dit notre ami, M. le docteur Fabriès, c'est la rétention de tous les principes de l'urine qui exerce une action fâcheuse sur l'organisme lorsque leur élimination n'a pas lieu par une voie supplémentaire de celle des reins » (*Thèse inaugurale*, 1861).

On ne saurait plus aujourd'hui soutenir, dit M. le docteur Fournier, que l'Urémie provient de la rétention d'un principe unique. Il y a plus, évidemment, qu'un seul produit anormal dans le sang de l'Urémie, non-seulement l'urée y existe en excès, mais de plus, d'autres éléments dont on n'avait tenu que peu de compte, y sont également accumulés..... et peut-être, ont quelque part à la production des phénomènes.

Hoppe, ajoute M. Fournier, a trouvé dans 1000 parties de sérum du sang, chez un urémique, 1 gr. 27 d'urée, et 8 gr. 6 de matières extractives, c'est-à-dire trois fois plus que dans le sérum normal; 1970 gr. de chair musculaire contenaient 0 gr. 408 de créatine, c'est-à-dire cinq fois plus que la moyenne normale, d'après Schlossberger.

« Les reins, dit Schottin[1], sécrètent, outre l'urée, des acides et des matières extractives qui peuvent jouer un rôle dans les symptômes. Dans le

[1] Schottin (1860). *De l'élimination de la créatine et de la créatinine par l'urine* (*Arch. d'Heick*).

sérum du sang normal, le rapport de l'albumine aux matières extractives est de 100 : 5. Dans un cas de dégénérescence graisseuse du rein, nous l'avons trouvé de 100 : 40. Le malade mourut. Dans les divers épanchements de sérosité, nous pûmes constater chez ce même malade un rapport semblable entre l'albumine et les matières extractives ; il nous arriva même de trouver sur un point que la quantité des matières extractives surpassait celle de l'albumine. Les matières extractives constituent donc un principe important dans le sang des urémiques et dans leurs épanchements séreux. Schottin attribue cette accumulation des matières extractives dans le sang à un défaut d'alcalinité de ce liquide, dû a la rétention d'une grande quantité d'urée, corps neutre. Le sang normal, dit-il, est toujours alcalin, malgré les acides, mais si le sang est rempli d'urée son alcalinité diminue ; alors les métamorphoses des tissus ne s'accomplissent pas, d'où les accidents. Et ailleurs : C'est un fait démontré, que la combinaison de certains éléments avec l'oxigène, est singulièrement accélérée par les alcalis.»

Il est probable en effet que les matières extractives, dont Schottin veut parler ici, se transforment en urée et en acide urique par oxydation. Il est certain, de plus, que l'alcalinité du sang favorise les transformations. Mais Schottin seul parle d'une diminution de l'alcalinité du sang, dans l'urémie ; existe-t-elle réellement, nous ne le pensons pas. Et nous ne croyons pas, par conséquent qu'il y ait arrêt dans la transformation des matières extractives. Pour nous, il y a simple rétention dans le sang de ces matières qui, dans l'état normal, traversent les reins sans transformation préalable, ou du moins, sans transformation complète.

« Parmi ces matières, résultat de la désorganisation de nos tissus, il en est, dit Lionel Beale, qui ne peuvent plus être converties par suite d'une oxydation plus avancée en urée, en acide urique, etc. Elles doivent être éliminées telles quelles, et si leur élimination ne se fait pas, elles donnent lieu à des accidents.»

La théorie de Frerichs, dit Oppler[1], reposait sur trois faits, à savoir :

La facilité de transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque;

L'action des injections de cette substance;

[1] Oppler, 1860. *Beiträge zur Lehre von Urœmie. Virchow's Arch.* t. XXI.

La présence de ce sel dans le sang des urémiques.

Or, ces deux dernières assertions sont dénnées de fondement.

En effet, les injections de carbonate d'ammoniaque produisent des effets distincts de ceux de l'intoxication urémique (? ?).

L'analyse chimique du sang des animaux auxquels on a lié les uretères, et même injecté de l'urée dans les veines, n'a pas permis de constater la moindre trace de carbonate d'ammoniaque.

La décomposition de l'urée ne se fait pas pendant la vie, mais seulement après la mort.

Mais Oppler a trouvé dans le sang et dans les muscles des produits de décomposition remarquables, savoir une grande abondance de matières extractives dans le sang, une forte proportion de créatine et de leucine dans les muscles; et il suppose que d'autres produits de décomposition s'accumulent aussi dans les centres nerveux. Il n'en faut pas davantage, dit-il, pour expliquer l'Urémie.

La créatine, matière extractive provenant du déchet musculaire, fut trouvée, dit-il, être de $2^{gr},20$ pour un kilogramme de muscle, 40 à 50 heures après l'extirpation des reins chez un chien. Normalement un kilogramme de muscle contiendrait 0,333 milligr. seulement.

III. Pour achever ce résumé de l'état actuel de la science sur cette question, je dois reproduire encore la page suivante tirée du *Manuel de Pathologie et de Thérapeutique* de Virchow (1863).[1]

« Il ne reste plus (dit l'auteur, après avoir étudié les diverses doctrines de l'Urémie), comme causes de cet état que l'urée et les matières extractives. Les opinions sont partagées sur le rôle que jouent ces deux éléments. Pendant que la plupart des auteurs regardent comme cause de l'Urémie, la rétention de l'urée dans le sang, d'autres attribuent de préférence les accidents à la rétention des matières extractives. »

Hammond surtout accorde, à côté de l'urée, un rôle important aux matières extractives. Ses opinions sont nées à la suite d'expériences sur les animaux, chez lesquels des injections d'urines fraîches et exactement filtrées produisaient des accidents beaucoup plus intenses que l'injection d'une

[1] Traduction de mon ami le docteur Émile Bauer.

quantité d'urée bien supérieure à celle contenue dans l'urine expérimentée.

Hammond n'hésite pas à dire que l'idée de Frerichs (transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque) est fausse. Les matières excrémentitielles de l'urine sont, dit-il, le seul agent toxique, et le sont sans transformation. Johnson, Richardson[1] et bien d'autres savants partagent cette opinion.

Frerichs, à la suite des premières expériences de Hammond, avait objecté que les accidents pouvaient être dus, soit à de l'épithélium, soit à du mucus agissant comme ferment ou comme corps étranger. Ces objections tombèrent d'elles-mêmes, dès que Hammond eût indiqué les précautions qu'il avait prises (urine fraîche exactement filtrée, etc.).

IV. Ainsi la plupart des derniers auteurs qui ont écrit sur l'Urémie, pensent que les matières extractives jouent un rôle important dans la production des accidents. Occupons nous donc de savoir ce qu'il faut entendre par ce mot : Matières extractives de l'urine.

« Sous ce nom, dit Lionel Beale, nous rangeons certaines substances organiques qu'on n'a jamais pu obtenir à l'état de pureté abolue, car elles sont incristallisables, ne sont pas volatiles avant la décomposition, et ne sont pas susceptibles d'être isolées. Les chimistes ont décrit plusieurs espèces de matières extractives caractérisées par la manière dont elles se comportent avec l'acétate de plomb, le bichlorure de mercure, la teinture de noix de galle, etc.

Mais depuis ces dernières années, quelques substances autrefois rangées parmi les matières extractives ont été isolées, et leurs propriétés chimiques exactement déterminées : ainsi la créatine et la créatinine, les hippurates, les lactates, certaines matières colorantes, etc.

Les matières extractives contenues dans l'urine sont invariablement excrémentitielles; mais il paraît très-probable que celles qui existent dans le sang représentent un état intermédiaire de la métamorphose de quelques-uns des principes constituant ce liquide, ou un état intermédiaire à celui de pabulum nutritif et celui du tissu dans lequel il doit être converti (méta-

[1] Sur l'Urémie (*The Lancet*, 1860).

morphose progressive ou histogenèse), ou bien une condition résultant de la destruction du tissu, préalablement à son élimination hors de l'organisme, sous forme d'urée, d'acide urique, de créatine, etc. (métamorphose regressive ou histalyse). »

Telle est la page de Lionel Beale; nous la reproduisons textuellement; elle est bien obscure encore, espérons que la lumière se fera bientôt.

Dans les analyses de M. Hepp, les produits désignés sous le nom de matières extractives ne sont rien autres que les principes azotés organiques, moins l'urée et l'acide urique; les sels inorganiques n'en font pas partie.

Tels sont aussi les principes dont nous entendons parler, quand nous écrivons ce mot : matières extractives de l'urine.

« L'importance des matières extractives, dit Lionel Beale, est tout-à-fait nulle au point de vue physiologique, ou du moins personne jusqu'à présent n'a réussi à déterminer leur nature ni à découvrir quel est le rôle qu'elles remplissent dans l'économie animale. Leur présence dans le sang, dans tous les liquides animaux, ainsi que dans les organes solides prouve, à n'en pas douter, que ce sont des substances d'une grande importance, et on doit se souvenir de ce fait, que dans l'urine la proportion des matières extractives est souvent plus forte que celle de l'urée. La détermination de la quantité de matières extractives que renferment les divers liquides et produits d'excrétion de l'économie constitue un sujet d'études digne d'attention et de nature à fournir des résultats d'une haute valeur. »

CHAPITRE II.

Expériences. — Injections d'urines diverses.

I. Dans les expériences qui suivent nous avons cherché autant que possible à établir le *rôle des matières extractives dans l'intoxication de l'organisme par l'urine*. Evidemment ces expériences ne sont qu'une indication, et il serait bien téméraire à nous de vouloir en tirer une conclusion certaine.

Nous regrettons d'avoir été plusieurs fois obligé de pratiquer les injections sous la peau; l'urine, dans certaines conditions, développe facilement des

abcès gangréneux et des accidents secondaires qu'il ne faut évidemment pas attribuer à l'action directe de ce liquide sur l'organisme.

Les urines albumineuses paraissent surtout déterminer facilement la formation d'abcès. Ainsi, sur 3 lapins que nous avions soumis à l'injection sous-cutanée de 15 centim. cubes d'une urine albumineuse pauvre en urée et en matières extractives, 2 ont succombé entre le 6e et le 7e jour ; ils présentaient des abcès gangréneux très-étendus ; le 3e fut très-gravement malade : diarrhée, inappétence, température variant de 41° et 42°, cependant il se rétablit peu à peu et fut perdu de vue une vingtaine de jours après l'opération.

L'urine injectée provenait d'une jeune fille urémique dont nous avons déjà rapporté l'observation (IV).

D'après l'analyse, 15 centim. cubes de cette urine à réaction alcaline contenaient 63 milligrammes d'albumine, 52 milligrammes d'urée et 34 milligr. de matières extractives, plus des sels inorganiques en très-petite quantité. Il nous paraît probable d'après ces expériences, que l'albumine contenue dans les urines, favorise leur décomposition rapide et prédispose les animaux soumis à l'injection sous-cutanée d'un pareil liquide à des abcès et à des accidents qu'une quantité pareille, directement injectée dans le sang, n'eût pas occasionnés.

Ces essais ne peuvent par conséquent aucunement éclairer la question qui nous occupe ; mais les injections suivantes n'ont pas occasionné les mêmes lésions, aussi les résultats obtenus nous paraissent plus probants.

II. Nous avons vu déjà qu'une injection de 1,50 d'urée, en solution dans une suffisante quantité d'eau, ne détermine chez un lapin aucun accident appréciable. Or, nous pouvions à ce moment utiliser pour nos recherches une urine contenant une très-petite proportion d'urée, et, en revanche, une énorme quantité de matières extractives. Cette urine provenait d'un individu polyurique qui a succombé à la Clinique ; elle fut analysée par M. Hepp, et l'analyse nous fournit les données suivantes :

Urines sécrétées du 6 au 7 mai.

Densité à 15° : 1,004. — Réaction acide. Couleur jaune pâle. Émission de 24 heures, 5800 centim. cubes.

Matières contenues.	1000 cent. cubes d'urines contiennent :	Composition des urines de 24 heures.
	Grammes	Grammes.
Eau.	992,0	5753,60
Matières solides	8,0	46,40
Total.	1000,0	5800,00 (au lieu de 16 à 1800)
Albumine.	Point.	. . . . .
Glucose.	Point.	. . . . .
Urée.	1,20	6,96 (au lieu de 28 à 33)
Acide urique	Traces.	. . . . .
Matières extractives	4,6	26,68 (au lieu de 10 à 13)
Sels inorganiques	2,0	11,60
Chlorure de sodium	0,30	1,74 (au lieu de 8 à 10)
Dépôt nul	. . . . .	. . . . .

M. Hepp voulut bien soumettre à la congélation 3700 centimètres cubes de cette urine et les réduisit à 400 centim. cubes d'une densité de 1,050 à 1,055. Dans cette opération l'eau paraît surtout entraînée, les matières solides restent en très-forte proportion dans le liquide qui a résisté à la congélation. Le calcul conduit au moins à ce résultat approximatif que 400 centim. cubes, restes de 3700 centim. cubes d'une urine congelée et élevée d'une densité de 1,004 à une densité de 1,050, équivalent au minimum à 1 litre et demi (1500 centim. cubes) du liquide avant la congélation.

Ainsi nous pouvons admettre que 400 cent. cubes de cette nouvelle urine condensée contenaient :

$$\text{Urée : } \frac{1,20 \times 1500}{1000} = 1,80$$

$$\text{Matières extractives : } \frac{4,6 \times 1500}{1000} = 6,90$$

$$\text{Sels inorganiques : } \frac{2 \times 1500}{1000} = 3,00$$

Deux lapins furent soumis à l'épreuve au moyen de ce liquide. Chacun d'eux reçut 24 centim. cubes répartis en six points différents de la région dorsale. Soit d'après le calcul :

Urée 0,108; matières extractives 0,409; sels inorganiques 0,180.

Les 2 animaux soumis à cette opération succombèrent, le premier 48 heures après, le second dans la matinée du 3e jour.

Le premier avait éprouvé de fortes convulsions avant de mourir, le second succomba pendant la nuit, et par conséquent ne fut pas observé. Dès le lendemain de l'opération tous deux avaient la diarrhée, ils paraissaient très-malades, leur température s'éleva jusqu'à 41°. Les autopsies furent faites très-peu de temps après la mort; il n'y avait pas la moindre trace d'abcès ni sur l'un ni sur l'autre. Chez le premier le cerveau, les poumons, le cœur et le foie ont paru à l'état normal, les reins étaient fortement congestionnés, la vessie remplie d'une urine très-chargée, d'une odeur nauséabonde.

Chez le second, même état des viscères, les reins étaient également congestionnés, mais la vessie était vide.

A quoi faut-il attribuer la mort de ces deux animaux? Nous savons que l'urée, à la dose où elle se trouvait dans le liquide que nous avons injecté ne produit aucun effet appréciable. Il faut donc admettre ou bien que ce sont les matières extractives qui ont joué le rôle principal, ou bien que l'urée, les matières extractives, et même, si l'on veut, les sels (inorganiques) se trouvant en contact dans le liquide injecté, se modifient réciproquement pour donner lieu à de nouveaux composés, qui deviennent cause des accidents.

Mais les injections ont été faites sous la peau; peut-être elles ont occasionné des accidents que n'aurait pas occasionnés l'injection directe dans le sang. L'objection est sérieuse; nous essaierons cependant d'y répondre par d'autres expériences faites avec des urines de composition différente.

III. Nous avons d'abord recueilli l'urine de plusieurs de nos collègues et prié M. le docteur Ritter de réduire cette urine par la congélation. La densité, qui était de 1,019 s'éleva à 1,045. Puis nous avons injecté 15 centimètres cubes de ce liquide sous la peau de la région dorsale d'un lapin assez vigoureux L'animal fut malade; cependant il se rétablit, et même il put, au bout de quelque temps, nous servir à une nouvelle expérience. Mais nous avions omis d'établir par l'analyse ce que cette urine contenait de matières solides. Une seconde expérience nous parut nécessaire.

A cet effet, nous recueillîmes encore les urines de plusieurs collègues. Ces urines, d'une densité de 1,019 et d'une réaction acide furent immédiatement filtrées et soumises à la congélation.

Avant cette opération, 1000 centimètres cubes de cette urine contenaient

954 grammes d'eau et 46 grammes de matières solides, ainsi réparties :

Urée 22,05; acide urique 0,50; matières extractives 3,45; sels inorganiques 20,00; chlorure de sodium 12,50.

La congélation porta sur 2500 centimètres cubes et les réduisit à 400 centimètres cubes, ayant alors une densité de 1,055.

M. Hepp voulut bien faire une analyse de ce nouveau liquide; il fut constaté que ces 400 centimètres cubes contenaient :

Eau 352,80; matières solides 47,20, parmi lesquelles :

Urée 22,80; acide urique 0,55; matières extractives 3,05; sels inorganiques 20,80; chlorure de sodium 12,60.

En examinant les deux tableaux précédents, il est facile de reconnaître que le poids d'urée, de matières extractives et autres principes contenus dans les 400 centimètres cubes résultat de la congélation, sont à peu près les mêmes que ceux contenus dans un litre de l'urine avant l'opération.

Cette analyse nous permettait surtout de connaître exactement quel poids de matières solides était renfermé dans les différents volumes de liquide qui servirent aux expériences qui suivent :

1° Nous injectâmes d'abord 15 cent. cubes du liquide sus-mentionné réparti en quatre points de la région dorsale :

$$\text{Soit : Urée : } \frac{22{,}80 \times 15}{400} = 0{,}85$$

$$\text{Matières extractives : } \frac{3{,}05 \times 15}{400} = 0{,}115$$

$$\text{Sels inorganiques : } \frac{20{,}80 \times 15}{400} = 0{,}78$$

Cette injection produisit un effet très-marqué, la température s'éleva jusqu'à 41° et demi, puis suivit lentement une marche descendante et l'animal se rétablit.

2° Sur un autre lapin très-vigoureux nous avons injecté 24 centimètres cubes en six points différents de la région dorsale et fessière, soit :

Urée 1,37; matières extractives 0,19; sels inorganiques 1,25.

L'animal ne tarda pas à tomber dans un état de torpeur très-prononcé; il refusa toute nourriture. Le lendemain sa température était de 40° trois quarts; néanmoins il se soutint et parut bien rétabli 8 jours après l'opération.

IV. Ainsi, de toutes les urines que nous avons injectées sous le tissu cellulaire, les seules qui paraissent avoir par elles-mêmes déterminé la mort, sont celles qui contenaient, relativement à un poids d'urée très-minime, une proportion considérable de matières extractives.

Le tableau suivant permettra de voir immédiatement la différence de composition des divers liquides injectés et aussi la différence des résultats obtenus.

Numéros d'ordre des expériences.	Espèce d'urine.	Quantité injectée.	Poids d'urée.	Poids des matières extractives.	Résultats obtenus.
		cent. cub.	cent. gr.		
N° 1.	Urine pathologique provenant d'un polyurique et préalablement condensée par la congélation. Densité 1,050.	24	0,108	0,409	Mort 48 heures après avec convulsions.
N° 2.	Id.	Id.	Id.	Id.	Mort dans la matinée du troisième jour.
N° 3.	Urine normale condensée par congélation Densité 1,045.	15	X	X	Se rétablit assez rapidement.
N° 4.	Urine normale condensée par congélation. Densité 1,055	15	0,85	0,114	Fièvre, malaise général, cependant guérison assez rapide.
N° 5.	Id.	24	1,37	0,19	D'abord très-malade, cet animal était cependant rétabli au bout de 8 jours.

V. *Injections dans la veine.* Quelques injections dans la veine nous ont paru nécessaires pour confirmer ou pour infirmer les résultats obtenus par les injections sous-cutanées. Remarquons ici que l'élimination des substances directement introduites dans la circulation se fait beaucoup plus ra-

pidement que celle des substances introduites sous le tissu cellulaire; il s'en suit que les effets toxiques doivent se montrer plus rapidement, mais aussi cesser plus vite. Voici d'ailleurs le compte-rendu de ces expériences :

N° 1. Nous avons injecté d'abord dans la veine jugulaire d'un lapin de taille moyenne 6 centimètres cubes d'urine normale préalablement filtrée et d'une réaction faiblement acide. L'animal fut malade, sa température était, 15 heures après l'opération, de 40° et demi, mais elle ne s'éleva pas au-delà, et toujours après l'opération l'animal paraissait en parfaite santé.

N° 2. Sur un deuxième lapin nous avons pratiqué, également dans la veine, une injection de 10 à 11 centimètres cubes de la même urine. L'animal parut d'abord très-affaissé, sa température était le lendemain de 41°; néanmoins il avait également repris ses allures habituelles quelques jours après l'opération.

N° 3. L'urine normale condensée par congélation qui nous a servi déjà à l'injection sous-cutanée n° 1 fut encore utilisée pour l'injection dans la veine. Un lapin assez fort reçut dans la veine jugulaire 10 centim. cubes de ce liquide ainsi préparé. Il fut très-malade, se remit lentement et fut perdu de vue seulement 10 jours après l'opération. Sa température ne dépassa jamais 41°.

N° 4. Enfin l'urine analysée et condensée par M. Hepp, que nous avons utilisée déjà pour nos injections sous-cutanées n°s 4 et 5, nous servit également à une injection dans la veine.

Un lapin de taille moyenne fut soumis à cette opération ; il reçut 10 centimètres cubes du liquide sus-mentionné :

$$\text{Soit : Urée : } \frac{2280 \times 10}{400} = 0{,}57$$

$$\text{Matières extractives : } \frac{3{,}05 \times 10}{400} = 0{,}076$$

$$\text{Sels inorganiques : } 0{,}52.$$

L'animal peut à peine se remuer, il refuse de manger.

Le lendemain même état; sa température était alors de 40^{e} $^{1}/_{2}$, elle se

maintint ainsi pendant trois jours, puis s'abaissa progressivement et redevint normale 38°/₂, 6 jours après l'opération.

Ainsi, des quatre urines normales que nous avons injectées dans la veine, aucune n'a déterminé la mort, mais toujours les animaux ont été malades; le dernier liquide injecté (n° 4) paraît surtout avoir occasionné des accidents sérieux auxquels l'animal a cependant pu résister. De toutes les urines employées en injections dans la veine, cette dernière était la plus condensée. Rien d'étonnant par conséquent qu'elle ait donné lieu à des troubles plus accentués.

VI. *Injections de matières extractives pures.* Poussant plus loin nos investigations, nous avons demandé et obtenu que M. Hepp nous préparât une urine très-concentrée et complétement dépouillée d'urée, ne conservant plus que les matières dites extractives et les sels inorganiques.

M. Hepp, pour résoudre ce difficile problème, se servit encore des urines normales qu'une première congélation avait réduites de 2400 à 400 centim. cubes.

Nous avions utilisé, tant pour nos injections sous-cutanées que pour une injection dans la veine, environ 50 centim. cubes de ce liquide, résultat d'une première congélation. Le reste, 350 centim. cubes, fut de nouveau congelé au moyen de mélanges réfrigérants, et réduit à 225 centim. cubes.

Ce résidu fut traité par le nitrate mercurique qui se combine avec l'urée et forme un précipité insoluble. Ce précipité fut lavé; et le liquide, après filtration, fut traité par l'hydrogène sulfuré, de manière à précipiter le mercure provenant du nitrate mercurique, employé pour séparer l'urée.

Cela fait, le liquide fut de nouveau soumis à la congélation et réduit à 90 centim., densité de 1,120.

Ce nouveau liquide fut enfin lentement évaporé au bain-marie et laissé cristalliser à 10 centim. cubes. Pour les besoins de l'opération on étendit à 30 centim. cubes.

M. Hepp évalua à ce moment à 176°/₀ la quantité de matières extractives contenues dans ce résidu.

Ainsi préparé, ce liquide a une couleur jaune foncée, son odeur rappelle très-bien celle de la viande rôtie. Sachant que 1000 parties d'un pareil liquide correspondent à 176 de matières extractives, nous pouvons par le

calcul établir ce que contiennent les 30 centim. cubes mis à notre disposition.

$$\text{Poids des matières extractives : } \frac{176 \times 30}{1000} = 5{,}280$$

Deux lapins furent soumis à l'injection.

N° 1. L'un d'eux reçut dans la veine jugulaire 10 centim. cubes, c'est-à-dire : $\frac{5{,}280 \times 10}{30} = 1{,}76$.

A peine achevions-nous de pousser cette injection avec toutes les précautions possibles, que cet animal fut pris de mouvements convulsifs tellement intenses que le servant, habitué à ces sortes d'opérations, dit n'en avoir jamais vu de pareils.

Puis, après quelques inspirations spasmodiques très-courtes, l'animal expira 3 minutes environ après l'opération.

A l'autopsie faite 2 heures après la mort, les organes ne nous ont présenté aucune altération sensible.

N° 2. M. le docteur Feltz voulut bien pratiquer une injection du même liquide. Un second lapin très-vigoureux reçut dans la veine 5 centim. cubes seulement, soit : $\frac{5{,}280 \times 5}{30} = 0{,}88$.

L'animal éprouva des mouvements spasmodiques très-intenses, il poussa des cris affreux, convulsa les yeux, etc. ; nous crûmes qu'il allait succomber aussi, néanmois au bout d'un quart d'heure il paraissait à peu près remis.

Ainsi, 10 centim. cubes d'un liquide dépouillé d'urée, mais contenant 1 gr. 76 cent. de matières extractives et des traces de sels inorganiques (fait vérifié par M Hepp) ayant été injectés dans la veine jugulaire d'un lapin, des convulsions intenses et la mort ont immédiatement suivi cette opération.

5 centim. cubes du même liquide contenant seulement 0,88 de matières extractives ayant été injectés dans la veine jugulaire d'un autre lapin, des mouvements convulsifs suivirent immédiatement l'opération. Cependant l'animal, encore malade les jours suivants, se rétablit. Il est donc probable que les matières extractives jouent dans l'intoxication du sang par l'urine

un rôle important. N'oublions pas cependant que pour séparer ces matières de l'urée, il a fallu traiter par divers agents chimiques qui ont pu les altérer et les rendre plus nuisibles.

A côté de cette objection, rappelons enfin que dans les injections d'urines, les seules opérations qui ont été suivies d'une mort qu'il paraît naturel d'attribuer à l'intoxication immédiate, sont celles pratiquées avec les urines qui contenaient la plus forte proportion de matières extractives.

CONCLUSIONS.

VII. Ces expériences sont sans doute incomplètes. Cependant elles nous paraissent suffisantes pour nous autoriser à dire avec la plupart des auteurs modernes :

1° L'urée n'est pas le principal agent toxique contenu dans l'urine.

2° Les matières dites extractives contribuent très-probablement aussi à l'intoxication.

VIII. Ce dernier fait admis, deux nouvelles questions se présentent naturellement à l'étude.

1° Dans les matières extractives de l'urine, quels sont les principes qui paraissent surtout exercer un effet fâcheux sur l'organisme ?

2° Faut-il admettre que toutes ces substances agissent en bloc ; ou bien faut-il reconnaître que parmi elles quelques-unes seulement possèdent des propriétés toxiques ?

Pour résoudre ces deux questions, nous avons essayé d'abord les principes que la plupart des chimistes de notre époque s'accordent à considérer comme faisant partie des extractifs de l'urine.

Ainsi, presque tous signalent la créatine, la créatinine, les hippurates et les urates de soude, les matières colorantes et odorantes, etc., tous corps rangés par Golding Bird (composition de l'urine physiologique) dans la classe des produits organiques ; les seuls, dit-il, qu'il faut considérer comme essentiels à l'urine et caractéristiques de cette sécrétion, les reins étant les uniques organes qui, dans l'état normal, éliminent ces éléments du sang.

Nous avons étudié aussi deux substances, la thyrosine et la leucine, qui n'existent pas dans l'urine normale, mais qui se rencontrent assez souvent

dans certaines urines pathologiques, peut-être dans celles de l'albuminurie de Bright. Il nous paraît nécessaire, avant de dire les résultats de nos expériences, de faire en quelques lignes l'étude chimique des substances que nous avons employées, à savoir : la créatine et la créatinine, la thyrosine et la leucine, l'acide hippurique et les hippurates.

CHAPITRE III.

Court aperçu sur quelques principes compris dans les matières extractives de l'urine.

I. Les matières albuminoïdes donnent, soit par la putréfaction, soit sous l'influence d'agents chimiques énergiques, des produits très-variés, que nous pouvons ranger en deux catégories. Les uns renferment de l'azote, les autres sont exempts de ce dernier principe. — Nous ne nous occuperons que de quelques-unes de ces nombreuses matières azotées, dont voici une liste à peu près complète :

Urée; acide urique; créatine; créatinine; acide hippurique; xanthine; hypoxanthine (sarcine) ; thyrosine ; leucine ; acide inosique ; glycocolle (glycène); sarcosine (?); cystine; composés prussiques; acides glyco-cholique et tauro-cholique de la bile; pigments.

Il n'y a pas une seule de ces matières (la sarcosine peut-être fait exception) qui n'ait été retrouvée dans les liquides, dans les tissus normaux ou pathologiques. Leur filiation des matières albuminoïdes n'est pas bien connue. Il y en a, comme la leucine et la thyrosine, qui peuvent être obtenues directement en traitant les matières albuminoïdes par la potasse et l'acide sulfurique; d'autres, au contraire, comme la créatine, l'acide urique et l'urée, ne se sont formés que sous l'influence de la vie. Mais cette différence dans la production de ces composés ne peut tenir qu'à l'imperfection des procédés chimiques.

L'une de ces substances se rencontre dans l'organisme en quantité très-notable, c'est l'urée; d'autres se trouvent en quantité si faible, que c'est à peine si 30 à 60 kilog. de viande normale fournissent 1 à 2 grammes. Cette

différence s'explique naturellement, si nous envisageons l'albumine comme éprouvant dans l'économie une suite de décompositions qui se suivent dans un certain ordre; le terme ultime, l'urée, devra être en quantité plus considérable, tandis que les termes intermédiaires ne peuvent exister qu'en quantité très-faible, puisqu'à peine formés ils se transforment en un nouveau produit.

Dans des conditions pathologiques peu connues encore, on voit l'une quelconque ou plusieurs de ces matières se produire en quantité plus considérable. Cette augmentation peut être interprétée de deux manières : ou bien la métamorphose des matières albuminoïdes se fait sur une plus large échelle, ou bien les produits formés en premier lieu ne subissent pas l'élaboration ordinaire et ne sont pas transformés. Ce peu de mots suffit pour faire voir toute l'importance que les recherches chimiques auront certainement un jour, pour éclairer la pathogénie de certaines maladies.

La recherche de ces substances est très-pénible, à cause des difficultés de se procurer les matières premières en quantité assez notable et dans un état de conservation suffisante; ceci explique jusqu'à un certain point l'infériorité relative de la chimie dans cette question. Leur élimination se fait d'ordinaire par les urines, mais en quantité si faible, que c'est sur 500 ou 600 litres d'urine qu'il a fallu opérer pour trouver des traces de certaines de ces matières. Aussi la plupart des médecins-chimistes ne connaissent pas ces substances ; voilà pourquoi nous les voyons figurer dans les analyses d'urines sous le nom vague de *matières extractives*.

Il nous a été impossible de nous procurer toutes ces substances ; celles qui se trouvaient par hasard dans le commerce ne nous présentaient pas toujours une garantie suffisante de pureté.

Qu'il nous soit permis de remercier ici M. le professeur Caillot de l'obligeance qu'il a mise à nous abandonner les produits de sa collection de chimie, produits sur la pureté desquels nous pouvions compter.

Nous devons aussi des remercîments bien sincères à M. le docteur Ritter, qui a bien voulu préparer lui-même les solutions que nous avons utilisées, nous donner les analyses des urines provenant des animaux expérimentés, et surtout nous aider de ses précieux conseils dans la rédaction du travail que nous avons entrepris.

II. La *Créatine* est une substance azotée neutre, ne présentant pas de réactions chimiques caractéristiques ou faciles à constater. Elle est soluble dans 75 parties d'eau froide; ses combinaisons avec les acides rougissent le tournesol et sont comparables à celles que forme l'urée. Les acides concentrés ne transforment la créatine que par l'intervention d'une ébullition prolongée; la créatine perd alors quatre équivalents d'eau et donne un nouveau corps, la créatinine.

$$\underbrace{C^8H^9\,Az^3\,O^4,\ 2\,HO}_{\text{Créatine.}} - 4\,HO = \underbrace{C^8H^7\,Az^3\,O^2}_{\text{Créatinine.}}.$$

La baryte en solution concentrée dédouble la créatine en sarcosine et en urée.

$$\underset{\text{Créatine}}{C^8H^9\,Az^3\,O^4\ 2\,HO} = \underset{\text{Urée}}{C^2H^4\,Az^2\,O^2} + \underset{\text{Sarcosine.}}{C^6H^7\,Az\,O^2}.$$

Notons encore que la créatine n'est pas précipitée par le chlorure de zinc.

Pour déceler la présence de la créatine dans un tissu ou dans une humeur, le meilleur procédé à employer est celui de Stædeler : Le tissu haché ou la liqueur est digéré avec de l'alcool tiède; le liquide alcoolique est précipité par le sous-acétate de plomb; ce nouveau liquide filtré, débarrassé de l'excès de plomb par un courant d'hydrogène sulfuré, est évaporé à consistance légèrement sirupeuse; la créatine cristallise alors et peut être reconnue à la forme des cristaux (voir atlas de Robin et Verdeil).

La créatine, trouvée par Chevreul dans le liquide musculaire, se rencontre aussi dans le sang et dans l'urine. Cependant quelques auteurs pensent qu'elle n'existe pas dans l'urine normale. D'autres (Golding Bird) admettent qu'une petite quantité de créatine est éliminée par les reins sans transformation et qu'une autre portion est transformée en créatinine.

La créatine est certainement un produit de la métamorphose des matières albuminoïdes : aussi existe-t-elle en quantité très-considérable chez les animaux surmenés. Matteucci a trouvé également que les muscles fatigués par l'électrisation en renferment plus que les muscles inactifs. Un fait curieux à constater, et encore inexpliqué, c'est que la présence de la graisse semble exclure la présence de la créatine

Sohlossberger a trouvé 0,333 p. 100 dans les muscles de l'homme en

santé. Chez un urémique le même auteur dit en avoir trouvé cinq fois plus qu'à l'état normal.

Oppler a trouvé que 100 grammes de la chair musculaire d'un animal en santé contenaient 0,35 de créatine, et que 40 à 50 heures après l'opération de la néphrotomie le même poids de chair musculaire provenant d'un animal identique en contenait l'énorme proportion de 2,20. La créatine sèche contient près de 32 p. 100 d'azote; elle se décompose facilement en ammoniaque et en acide carbonique, ou en urée et en sarcosine. Il est probable qu'elle n'est qu'une sorte de transition entre les éléments protéiques et l'urée; ce dernier corps étant formé par la créatine et non directement par les éléments des tissus.

Un grand nombre de savants (Scherer, Schottin, Oppler, Hoppe, etc.), ainsi que nous l'avons vu déjà, ont signalé l'augmentation de la créatine dans le sang des individus atteints de maladie de Bright.

III. La *Créatinine* $C^8 H^7 Az^3 O^2$ est une base très-forte, déplaçant même l'ammoniaque de ses combinaisons; sa saveur est caustique. Elle est soluble dans 11 parties d'eau et dans 100 parties d'alcool froid. La solution moyennement concentrée est précipitée par le nitrate d'argent. *Le chlorure de zinc en solution concentrée, surtout en solution alcoolique, précipite la créatinine en produisant un chlorure double de créatinine et de zinc*; lorsque ce sel se forme lentement, on reconnaît au microscope sa forme prismatique; lorsqu'il se forme rapidement, il se précipite sous formes d'aiguilles très-fines qui s'accolent pour former des rosaces ou des faisceaux (Robin et Verdeil). Neubauer met à profit cette dernière réaction pour doser la créatinine dans l'urine; 300 centimètres cubes de ce liquide sont précipités par un mélange d'eau de chaux et de chlorure de calcium; le liquide filtré, évaporé presque à siccité, est repris par 40 cent. cubes d'alcool concentré; on ajoute alors quelques gouttes d'une solution alcoolique de chlorure de zinc, et l'on pèse le précipité qui met deux ou trois jours pour se former, après l'avoir lavé avec de l'alcool concentré et avoir séché à 100°.

Les sels formés par la créatinine sont neutres et cristallisent facilement.

La créatinine, d'abord signalée par Heintz et Pettenhofer, a surtout été étudiée par Liebig (1847). Ce dernier chimiste trouve dans l'urine de la créatine et de la créatinine; mais Heintz démontra que la créatine signa-

lée dans l'urine par Liebig provenait de la transformation que l'urine putréfiée fait subir à la créatinine; cette substance n'a qu'à absorber quatre équivalents d'eau pour se transformer en créatine. Un chimiste français, Dessaignes, a même prétendu que la créatine n'existait pas dans l'économie, mais qu'elle provenait de l'hydratation que la créatinine subissait dans la préparation. Cette opinion ne saurait être soutenue depuis la modification que Stædeler a fait subir à la préparation de la créatine.

On peut donc dire que le sang et le liquide musculaire renferment de la créatine; que l'urine, au contraire, renferme de la créatinine. Si, dans les analyses d'urine, même celles publiées récemment (Beale 1865), nous voyons figurer créatine et créatinine, nous pensons être en droit d'affirmer que la créatine ne provient que de la transformation de la créatinine. M. le docteur Ritter nous a fait voir avec quelle facilité les solutions étendues de créatinine subissent cette transformation ; ce sont là les conditions qui se rencontrent dans le procédé indiqué par L. Beale, etc.

Neubauer[1] a trouvé que 1500 à 1600 grammes d'urine normale, émise journellement par un homme, renferment de 0,6 à 1,3 de créatinine.

D'après Vogel, la créatinine s'accumulerait dans le sang en quantité très-notable pendant les états urémiques.

Valentiner affirme que la quantité de créatinine excrétée par les urines est considérablement augmentée dans toutes les fièvres essentielles accompagnées de phénomènes cérébraux intenses ; la quantité en serait parfois si notable qu'elle cristalliserait dans l'urine placée sur le porte-objet du microscope. M. le docteur Ritter nous a fait vérifier ce fait pour des urines provenant d'une fille variolée (service de M. le docteur Feltz) ; la quantité de créatinine augmentait et diminuait avec les phases ascendantes et descendantes de la maladie.

On ne saurait douter, dit Golding Bird, du caractère *vraiment excrémentitiel* de ces deux substances (créatine et créatinine) très-abondantes dans la chair des animaux surmenés et probablement dues à la destruction du tissu musculaire.

Quels rôles peuvent jouer ces deux substances ; quelle influence peut avoir

[1] Neubauer et Vogel, *Traité de chimie*, trad. de l'all.

sur l'organisme leur non-élimination? Telles sont les questions que nous avons cherché à élucider dans les expériences suivantes.

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

IV. *Injections de créatine.* — 1° M. le docteur Ritter nous ayant préparé une solution parfaitement limpide et neutre, contenant 1 gr. de créatine dans 50 gr. d'eau distillée, nous avons prié M. le docteur Feltz d'injecter d'abord 9 centim. cubes de cette solution dans la veine jugulaire d'un lapin bien portant dont la température avant l'expérience était de 38° et demi. Le liquide était à la température de la chambre ; l'injection fut poussée avec précaution ; d'abord l'animal n'éprouva aucun symptôme maladif, il se remit très-bien du trouble occasionné par le fait même de l'opération.

Mais déjà le lendemain il était malade, sa température était de 40° et demi, il se maintint dans le même état pendant 5 jours, et succomba le 6e jour au matin sans avoir présenté d'autres symptômes qu'un affaissement très-prononcé, une sorte de torpeur dont on le tirait difficilement.

L'autopsie ne révéla aucune altération organique sensible.

2° Sur un 2e lapin la canule, au moment de l'injection, s'échappa de la veine et le liquide, 6 centim. cubes seulement, soit 0 gr. 12 de créatine, fut poussé sous le tissu cellulaire de la région thyroïdienne. L'animal ne parut d'abord pas malade ; le lendemain sa température n'était que de 39° et demi ; mais déjà le surlendemain elle s'était élevée à 40° et demi, et se maintint ainsi les jours suivants. Cet animal succomba le 7e jour. A l'autopsie : large abcès dans la région thyroïdienne, poumons fortement congestionnés, foie ramolli, rien de particulier d'ailleurs. La mort paraît due à la résorption purulente.

3° Le troisième animal soumis à cette opération était très-vigoureux, il paraissait bien portant. L'injection fut pratiquée en 2 fois dans la veine jugulaire (12 centim. cubes soit 0,24 cent. de créatine). Aucun symptôme immédiat.

Le lendemain la température, qui était la veille de 39°, s'était abaissée à 37° trois quarts, l'animal était atteint d'une forte diarrhée. Même état le surlendemain. L'animal succomba dès le matin du 3e jour après avoir éprou-

vé des convulsions violentes. A l'autopsie : poumons et foie très-congestionnés, cerveau sain, vessie très-distendue, urine fétide.

Une heure après l'opération ces 3 animaux furent enfermés dans une cage, de telle façon qu'on pût recueillir les urines sans mélange avec les autres excréments. M le docteur Ritter nous a donné sur ces urines les renseignements suivants : 120 centim. cubes furent soumis à l'analyse. La créatine s'était *transformée en créatinine*. En suivant le procédé de Neubauer pour le dosage de cette dernière substance, on trouva 0 gr. 169 millim. de chlorhydrate de créatinine et de zinc, ce qui correspond à une quantité de créatinine égale à 0 gr. 105. Le précipité examiné au microscope ne montra aucun cristal de créatine. Notons que la même quantité d'urine provenant de lapins bien portants, ne donne, par le même procédé, *aucune trace de précipité de créatinine*.

Ainsi le seul animal qui paraît avoir succombé à l'intoxication est celui qui a absorbé la plus forte quantité de substance. Nous voyons d'autre part que la créatine s'est transformée en créatinine. Peut-être que cette dernière substance n'ayant pas été assez rapidement éliminée, a été cause de la mort. Les matières nous manquent, il faudrait reprendre ces expériences pour pouvoir conclure. Il faudrait aussi rechercher l'effet de l'injection sur un animal néphrotomisé.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Créatinine — Un gramme de créatine fut transformé en créatinine sous l'influence de l'acide chlorhydrique concentré et bouillant; la solution fut évaporée à siccité, le résidu fut redissous dans l'eau, et pour chasser le dernier excès d'acide, on neutralisa cette nouvelle solution avec quelques gouttes de soude. On avait ainsi un mélange de chlorure de créatinine et de chlorure de sodium.

La solution s'élevait à 20 centim. cubes; elle était parfaitement neutre, avait été préalablement filtrée et mise à la température de la chambre 21°.

1° Un lapin de taille moyenne, dont la température était de 39°, une heure avant l'opération, servit à cette première expérience. Nous lui avons injecté dans la veine cinq centim. cubes de la solution, soit 0 gr. 25 de chlorure de

créatinine et de sodium. A peine l'injection venait d'être achevée, que l'animal fut pris de quelques mouvements convulsifs et expira.

Les urines recueillies immédiatement étaient alcalines (les urines de lapins sont normalement alcalines). Le sang répandait d'abondantes vapeurs en présence de l'acide chlorhydrique; il ne présentait aucune altération à l'examen microscopique. Le cerveau, le cœur, les poumons, le foie, les reins étaient parfaitement sains, du moins à un examen rapide.

2° Nous opérons ici sur un animal très-vigoureux; la veine ayant été bien isolée, et quelques gouttes de sang s'étant échappées par la canule, M. le docteur Feltz pratiqua l'injection dans les mêmes conditions que pour l'animal précédent. Et le même résultat fut obtenu; notre lapin ouvrit largement la bouche, eut quelques secousses convulsives et expira. — Mêmes observations à l'autopsie.

3° Lapin très-robuste. Nous essayons la même injection qu'aux deux précédents; mais par suite d'un mouvement brusque de l'animal, la canule que nous avions mal fixée se détacha pendant l'opération, il survint une abondante hémorrhagie. Nous pratiquâmes la ligature en masse, et l'animal fut mis en liberté; il n'éprouva aucun symptôme, se remit assez rapidement, et put, au bout de 15 jours, nous servir à une nouvelle opération. Il nous paraît très-probable que la solution, dont nous avions à peine injecté quelques gouttes d'ailleurs, fut entraînée avec le sang perdu, avant d'être absorbée.

4° Cette expérience était nulle, nous nous décidâmes à soumettre un quatrième lapin à la même injection. Et comme pour les deux précédents animaux elle fut immédiatement suivie de convulsions et de mort.

A l'autopsie les urines étaient fortement alcalines, bleuissaient le papier de tournesol et répandaient quelques vapeurs en présence de l'acide chlorhydrique. Les poumons, le cœur, le foie, le cerveau ne présentaient aucune altération sensible. La veine jugulaire, attentivement examinée, ne contenait ni poils, ni cristaux, ni aucun noyau ayant déterminé quelque trouble dans la circulation.

Que pouvions-nous conclure de ces expériences? Evidemment rien encore. Dire que le chlorure de créatinine et de sodium est un poison énergique, eut été une grande témérité. Nous avons préféré croire jusqu'à nouvelle démons-

tration, que nos opérations avaient été mal faites, que probablement de l'air, quelque corps étranger, s'étaient introduits dans la veine, que l'injection avait été poussée trop brusquement, etc. En un mot, nous nous sommes accusé d'avoir tué trois animaux par pure maladresse dans nos opérations. Il fallait évidemment recommencer.

TROISIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

M. le professeur Caillot voulut bien nous donner une nouvelle solution identique à la première, et s'assurer de sa pureté. Et cette fois, nous évitâmes de compromettre par notre inexpérience les résultats possibles de l'opération. M. le professeur Coze pratiqua lui-même les nouvelles injections.

1° La veine jugulaire fut isolée sur un gros lapin, dont la température était de 39° une heure avant l'opération. La canule ayant été introduite dans la veine et quelques gouttes de sang s'étant échappées, M. Coze fixa la seringue parfaitement remplie par 6 centim. cubes du liquide à injecter. L'injection fut poussée très-lentement et environ 6 centim. cubes (soit 0,30 de chlorure de créatinine et de sodium) furent introduits dans la veine.

A peine l'opération était achevée que l'animal ouvrit largement la bouche, convulsa les yeux, fit deux ou trois mouvements convulsifs et expira.

Les ligatures jetées sur la canule s'opposaient cependant bien à l'introduction de l'air, d'autre part la seringue n'en contenait pas; l'injection d'ailleurs n'avait pas été poussée tout-à-fait jusqu'à vider complétement la seringue; il n'y avait eu aucun obstacle à l'opération.

A l'autopsie faite immédiatement, les poumons étaient sains, le ventricule droit du cœur renfermait des caillots très-noirs. Le sang de la veine examiné au microscope était normal, les globules étaient très-réguliers.

2e Un second lapin également très-fort fut aussitôt soumis à la même épreuve.

M. le professeur Coze nous dit avoir éprouvé d'abord quelque résistance en poussant l'injection; cependant il fut facile d'injecter à peu près 5 cent. cubes, soit 0,25 de substance (la seringue contenait encore après l'opération un peu plus de 1 cent. cube de liquide).

L'animal n'éprouva pas de symptôme immédiat; il fut, une heure après, enfermé dans une cage, afin que ses urines pussent être recueillies.

Le lendemain matin, 15 heures après l'opération, l'animal vivait encore, mais il n'avait rien mangé et paraissait très-affaissé. Cependant rien encore ne pouvait faire soupçonner qu'il dût succomber quelques instants plus tard, c'est-à-dire 18 heures après l'opération.

A l'autopsie, le foie était congestionné, volumineux, le cerveau parassait un peu ramolli, les poumons étaient sains. Rien au cœur, rien dans les veines.

3° Une troisième expérience fut pratiquée de la même manière sur un lapin très-vigoureux, en parfaite santé. M. le professeur Coze voulut bien encore se charger de l'opération. La canule et la seringue ayant été bien nettoyées, toutes les précautions indiquées dans notre première expérience ayant été prises, l'injection fut poussée très-lentement et fut de 5 centimètres cubes environ. D'abord l'animal éprouva un abattement profond, quelques mouvements convulsifs de la face; cependant il parut se remettre assez bien au bout de trois-quarts d'heure. On l'enferma alors dans une cage, qui fut exposée au grand air, et on mit à côté de lui des aliments frais. Il était 6 h. du soir; le lendemain, à 7 heures, l'animal paraissait très-abattu; il n'avait pas émis une seule goutte d'urine et se remuait à peine lorsqu'on le touchait.

A 8 heures et demie il était mort, et déjà à 9 heures la rigidité cadavérique était complète.

A l'autopsie le cerveau paraissait un peu injecté; rien à noter pour les poumons, le cœur, le foie et les reins.

Que pouvions-nous conclure de ces trois dernières expériences; nous ne pouvions guère hésiter à déclarer que nos animaux étaient morts empoisonnés, et que l'agent toxique paraissait doué d'une grande énergie.

Mais la préparation qui nous avait été remise provenait de créatine transformée en créatinine par l'acide chlorhydrique et rendue neutre par l'addition d'un peu de soude. Peut-être cette combinaison à l'état de chlorure de créatinine et de sodium est toxique, tandis que la créatinine pure ne l'est pas?

M. le professeur Caillot, auquel nous avons soumis cette idée, nous répondit qu'il n'y avait aucune raison pour admettre qu'une telle combinaison de créatinine fût plus toxique que la créatinine pure. Cependant, nous n'hésitâmes pas à recommencer une nouvelle série d'expériences et à nous en-

tourer de toutes les précautions nécessaires, de toutes les garanties possibles. Nous voulions essayer la créatinine pure.

QUATRIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Créatinine pure. — M. le docteur Ritter eut l'obligeance de *préparer lui-même cette créatinine* et put nous remettre une solution contenant $0^{gr},50$ dans 30 centimètres cubes d'eau.

Deux lapins furent consacrés à ces nouvelles recherches. Ces deux animaux, très-vigoureux, paraissaient jouir d'une très-bonne santé. Chacun d'eux reçut dans la veine jugulaire environ 10 cent. cubes du liquide susmentionné, soit $0^{gr},17$ de créatinine pure.

Après les premiers effets de l'injection, nos deux lapins parurent se remettre assez bien. Cependant ils furent malades, si l'on en juge d'après les températures du lendemain : l'un d'eux mesurait alors 41°, et le second 41° et demi (au lieu de 38° et demi à 39° qui est la température normale). Mais déjà le surlendemain cette fièvre avait diminué; en définitive ces animaux revinrent à la santé.

Ces deux résultats doivent-ils nous faire rejeter l'idée d'une action toxique de la créatinine? Nous ne le pensons pas; mais elles s'opposent aussi à ce que nous puissions avancer d'une manière formelle que, réellement, cette substance est un agent possédant des propriétés toxiques énergiques. Nous devons faire remarquer toutefois que, chez ces deux animaux, nous avons injecté une quantité plus petite de la matière suspecte (0,17 au lieu de 0,25 à 0,30), et aussi qu'elle était en solution dans une quantité d'eau double (10 centim. cubes au lieu de 5 à 6).

Peut-être aussi que la combinaison de la créatinine, à l'état de chlorure de créatinine et de sodium, est plus lentement éliminée que la solution de créatinine pure. Remarquons aussi en passant que l'un de ces deux animaux soumis à l'injection de créatinine pure urina abondamment environ 10 minutes après l'opération. Malheureusement nous n'avons pas pu recueillir ces urines et les faire examiner.

Il faut avouer, en tout cas, que les résultats sont douteux. Évidemment, pour pouvoir conclure d'une manière positive, de nouvelles expé-

riences sont indispensables, mais la matière nous manque; malgré nos recherches il nous a été impossible d'en trouver encore à Strasbourg; à peine, dans quelques cabinets, quelques rares cristaux conservés pour les collections.

Il faudrait aussi agir avec des substances provenant de sources différentes, et voir si, en s'opposant à l'élimination par l'opération préalable de la néphrotomie, les résultats obtenus même avec de très-petites quantités de créatinine, ne seraient pas identiques à ceux obtenus dans nos premières expériences.

V. *Leucine et Thyrosine.* — La leucine et la thyrosine sont deux produits qui s'accompagnent toujours dans la putréfaction des matières albuminoïdes, ou dans les produits de la réaction des acides et des bases sur les mêmes matières.

La *leucine* C^{12} H^{13} Az O^{4} est un corps blanc d'aspect gras, assez soluble dans l'eau, presque insoluble dans l'alcool et l'éther, soluble dans les acides. Elle se sublime à 170° et donne par les agents d'oxydation (bichromate de potasse et acide sulfurique, ou hypermanganate de potasse) de l'acide valérianique facile à reconnaître à l'odeur. La solution n'est pas précipitée par le nitrate acide de mercure.

La leucine, mélangée à d'autres substances, forme des sphérules composés de cristaux irradiant d'un centre commun. Elle se dépose quelquefois dans les urines, mais le plus ordinairement elle s'y rencontre en solution. Elle a été signalée surtout dans les urines des individus atteints d'atrophie du foie, aiguë ou chronique. On la rencontre quelquefois dans les humeurs et dans le sang. Elle existe normalement dans le pancréas.

La *thyrosine* C^{18} H^{11} Az O^{6} forme des cristaux blancs soyeux; elle est presque insoluble dans l'alcool et dans l'éther; elle se dissout dans les acides et les alcalis. Deux réactions servent à caractériser cette substance; l'une, celle de Piria, consiste à faire digérer la thyrosine à la chaleur d'une étuve avec quelques gouttes d'acide sulfurique concentré; le liquide est neutralisé au bout d'une demi-heure avec du carbonate de Baryte; il suffit alors d'ajouter une goutte de chlorure ferrique bien neutre pour obtenir une belle coloration violette. Cette réaction ne réussit pas lorsque la thyrosine est accompagnée de leucine. Un autre procédé consiste à chauffer la thyrosine

avec une solution parfaitement neutre de nitrate acide de mercure; on obtient un précipité floconneux rouge et un liquide rose. Cette dernière réaction n'est pas entravée par la présence de la leucine.

La thyrosine se produit aussi probablement dans le foie et résulte, dit Lionel Beale, de la désagrégation des substances albuminoïdes. Elle a été signalée également dans le sang des urémiques, surtout de ceux atteints de dégénérescence amyloïde des reins. La recherche de ces deux matières présente quelques difficultés, car pour les caractériser, il faut les obtenir dans un état de pureté assez grand, ce qui peut quelquefois exiger une série d'opérations assez délicates dans le détail desquelles nous ne pouvons pas entrer. (Voy. Neubauer[1], p 86 et 87.)

La thyrosine, comme la leucine, a été signalée dans les urines des individus atteints d'atrophie aiguë du foie, de fiève typhoïde, de variole.

Ces deux substances paraissent enfin dans les urines toutes les fois qu'un état cachectique a été provoqué par l'ingestion prolongée de composés métalliques, tels que le mercure et le cuivre.

CINQUIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Leucine. — Trois lapins furent soumis à l'épreuve. M. le docteur Ritter nous avait préparé une solution contenant 0 gr. 50 de leucine pure dans 40 centim. cubes d'eau. Cette solution, d'un goût lessiveux, servit à nos trois expériences. Chez deux de ces animaux l'injection fut pratiquée dans la veine jugulaire; l'un d'eux reçut 10 centim. cubes, soit 125 milligr. de leucine, le second reçut 6 centim. cubes seulement, soit 75 milligr. Après un peu d'abattement passager, ces deux animaux reprirent toute leur vivacité et n'ont jamais été malades.

Le troisième reçut sous le tissu cellulaire de la région dorsale 20 centim. cubes de la même solution, soit 0 gr. 350 de leucine pure. Il eut les jours suivants un peu de fièvre, 40° et demi au maximum. Mais il se rétablit aussi en peu de temps, comme les animaux précédents. Ces trois animaux, une heure après l'expérience, furent enfermés dans une cage. Les urines recueil-

[1] Neubauer : *Traité de Chimie*, trad. allem.

lies pendant la nuit étaient très-abondantes et très-épaisses. M. le docteur Ritter a bien voulu les examiner et nous donner les renseignements qui suivent :

« La leucine fut recherchée par les procédés ordinairement suivis, mais on n'obtint ainsi que des résultats très-douteux ; les formes, au microscope, n'étaient pas assez nettes pour pouvoir assurer que cette substance existait dans le dépôt.

« L'urine renfermait au contraire de l'acide valérianique ou butyrique dont la présence fut démontrée en traitant le résidu de l'évaporation par de l'acide sulfurique et de l'alcool ; on perçut alors l'odeur si caractéristique de l'éther valérianique, ou peut-être de l'éther butyrique. On sait que la leucine traitée par les agents oxydants donne de l'acide valérianique, peut-être aussi de l'acide butyrique. On peut donc admettre que la leucine avait dans son passage à travers le sang subi l'une de ces transformations. »

SIXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Thyrosine. — M. le docteur Ritter nous remit une solution saturée de thyrosine, et M. le prof. Coze pratiqua lui-même les injections à deux lapins très-vigoureux. L'un d'eux reçut 6 centim cubes dans la veine jugulaire, le second reçut égalemant, dans la veine, 10 centim. cubes de la même solution. Ces deux animaux reprirent bientôt toute leur vivacité et ne furent pas malades depuis.

Un troisième animal fut soumis par nous à l'injection sous-cutanée de 20 centim. cubes de la même solution, il n'en fut pas du tout incommodé et continua depuis à se bien porter. L'urine des deux premiers lapins fut recueillie pendant la nuit qui suivit l'expérience, mais elle était très-peu abondante ; il a été impossible de retrouver la thyrosine dans cette petite quantité de liquide.

Ces expériences sur la leucine et sur la thyrosine nous permettent de conclure que ces deux substances, aux petites doses où nous les avons injectées, ne sont pas toxiques pour les lapins.

VI. *Acide hippurique et hippurates.* — L'acide hippurique $C^{18} H^{8} Az O^{5} + HO$

existe-t-il normalement dans le sang ou dans les urines? Le fait est encore controversé. Écoutons à cet égard ce que disent MM. Robin et Verdeil[1] :

1° La présence de cet acide dans l'économie est toujours de courte durée et accidentelle.

2° Il peut s'y rencontrer soit à l'état liquide, soit à l'état solide, cristallisé. Il conserve dans l'urine sa réaction acide qui est assez faible.

3° Il ne prend qu'une part secondaire à la constitution de la substance organisée, et encore à celle de l'urine seulement. Il paraît se former dans les tubes du rein au moment de la sécrétion urinaire, par décomposition de quelque hippurate. Normalement, on ne trouve dans le sang que des urates et des hippurates. »

D'après les données les plus récentes, la quantité d'acide hippurique varie surtout avec l'alimentation; plus l'alimentation est végétale, plus l'acide hippurique est en grande quantité.

Liebig et Kühne admettent qu'il y a dans l'urine normale une très-petite quantité d'acide hippurique. D'autres chimistes (Hallvachs[2] et Weissemann) prétendent qu'il y en a de 1 gr. 50 à 2 gr. dans l'urine de 24 heures, et le croient formé aux dépens du glycocolle du foie. Lehmann en trouve beaucoup dans l'urine des fébricitants et aussi chez les diabétiques.

Il paraît très-probable, et le plus grand nombre des physiologistes et des chimistes sont de cet avis, que, dans l'économie, l'acide hippurique s'est combiné pour former des hippurates de soude, de potasse ou de chaux. Il est probable aussi que l'acide hippurique est un principe purement excrémentitiel formé dans les tissus et les humeurs de l'économie.

En 1800, Proust avait déjà déclaré qu'il existe des hippurates dans le sang. Et depuis, de nombreuses recherches ont prouvé l'exactitude de cette assertion.

Au résumé, l'acide hippurique, s'il existe dans l'urine normale de l'homme, ne s'y rencontre qu'en quantité infiniment petite. Mais l'urine normale contient toujours des traces d'hippurate, surtout d'hippurate de soude.

[1] Robin et Verdeil : *Traité de Chimie anat. et physiol. (1852).* [2] Lionel Beale, *loc. cit.*

Muni de ces données très-vagues et très-incomplètes, nous avons cependant recherché quels effets peut produire sur l'organisme l'injection d'une petite quantité d'hippurate de soude.

SEPTIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

VII. *Hippurate de soude.* — Trois animaux furent soumis à cette expérimentation. Deux d'entre eux reçurent dans la veine jugulaire, l'un 6 cent. cubes d'une solution de 1 gr. d'hippurate de soude dans 50 cent. cubes d'eau (soit par conséquent $0^{gr},12$ de la substance) ; le second reçut 10 cent. cubes (soit $0^{gr},20$ de la même matière). Peu de temps après l'opération , ces animaux reprirent leur vivacité habituelle et ne furent pas malades depuis.

Le troisième lapin reçut sous le tissu cutané 24 cent. cubes du liquide en question, soit 0,48 centigrammes d'hippurate de soude. Il n'éprouva aucun malaise et a toujours joui d'une bonne santé.

Donc l'hippurate de soude aux doses où nous l'avons injecté n'est pas toxique. Mais n'oublions pas que nous avons agi sur des lapins, c'est-à-dire sur des animaux herbivores dont le sang contient, probablement comme les urines, une forte proportion d'acide hippurique ou d'hippurate. Il faudrait donc reprendre cette expérience sur un animal carnivore, et aussi sur des animaux néphrotomisés, pour pouvoir assurer que la rétention de ce principe dans le sang, alors que les fonctions des reins ne s'exécutent plus, ne donne pas lieu à des accidents graves.

HUITIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

VIII. *Mélange des substances.* — Dans l'intention de savoir si les diverses substances que nous avons injectées isolément ne se transforment pas quand elles sont en présence, et si ces transformations ne les rendent pas plus dangereuses, nous avons fait dissoudre dans 50 centim. cubes d'eau un mélange de toutes ces substances, à savoir :

Créatine 0,02 ; créatinine 0,01 ; leucine 0,05 ; thyrosine 0,05 ; hippurate de soude 0,05.

Et nous avons injecté à deux lapins 12 centim. cubes de cette solution. Ces animaux n'éprouvèrent aucun symptôme immédiat, mais le lendemain tous deux avaient la fièvre 40°. D'ailleurs ils se rétablirent très-rapidement et sont aujourd'hui en très-bonne santé.

Il est donc probable que ces substances ne se modifient pas réciproquement et que, dans le mélange que nous avons essayé, chacune de ces substances a agi séparément des autres et comme si elle était seule.

IX. D'autres substances, en assez grand nombre mêmes, ont également été signalées dans les urines de l'homme à l'état normal.

D'après quelques auteurs, la xanthine, par exemple, se rencontre en très-petite quantité dans l'urine normale. On sait qu'elle entre surtout dans la composition de certains calculs. Elle paraît aussi exister dans le sang où elle se forme sous des influences peu connues. On ignore de même sous quelle influence elle se produit et s'élimine par les urines, et si elle provoque quelque maladie lorsqu'elle s'accumule dans le sang. Nous ne savons non plus rien de positif sur le rôle de la cystine $C^6 H^7 Az S^2 O^4$, également signalée dans des urines peut-être pathologiques, se rencontrant aussi dans quelques calculs.

Nous avons également négligé l'étude plus importante sans doute des matières colorantes. Il faut avouer d'ailleurs que les chimistes ne nous ont rien dit encore de la composition de ces matières très-difficiles, sinon impossibles à isoler à l'état de pureté.

Haller[1] cependant désigne l'une d'elles sous le nom d'uroxanthine; et Scheerer a isolé, dit-il, un extractif jaune, qu'il considère comme étant le résultat de l'assimilation destructive des corpuscules sanguins épuisés. Il est aussi parlé d'un extractif sulfuré qui proviendrait de la métamorphose des tissus albumineux et fibrineux.

Il y aurait donc beaucoup de choses à dire encore sur les extractifs de l'urine, qui sont, à n'en pas douter, une portion très-importante de ce liquide excrémentitiel.

[1] Lionel Beale : *Loc. cit.*

CONCLUSIONS.

Le travail que nous présentons à nos juges demande encore de longues études : il est à peine ébauché.

Cependant, nous nous croyons en droit d'émettre les conclusions suivantes :

1° Lorsque, pour une cause quelconque, les reins ne suffisent pas à l'élimination de l'urine, les principes organiques qui se rencontrent habituellement dans ce liquide s'accumulent dans le sang.

2° Cette accumulation donne lieu à des accidents graves, décrits sous le nom d'accidents urémiques, qu'il faut attribuer non-seulement à l'urée ou à ses transformations, mais aussi aux matières dites extractives de l'urine.

3° La chimie a découvert parmi ces matières extractives un grand nombre de principes. L'un d'entre eux, la créatinine nous paraît jouir de propriétés suspectes.

Notre Thèse était à l'impression déjà, lorsque nous avons pu prendre connaissance du travail de M. le professeur agrégé Gubler (*de l'Albuminurie*, Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, Paris, 1865).

Pour M. Gubler aussi, l'Urémie est un état complexe, dû non pas à la rétention de l'urée, mais probablement à la rétention de tous les matériaux urinaires dans le sang.

Il y aurait une très-grande analogie de cause entre les accidents dits urémiques et la cholémie (ictère grave).

Nous ne nous arrêterons pas davantage à cet article remarquable qui, d'ailleurs, se rattache par quelques points seulement à l'étude que nous avons entreprise.

Permis d'imprimer :
Strasbourg, le 16 août 1865.
Le Recteur,
DELCASSO.

Vu :
Strasbourg, le 16 août 1865.
Le Président de la Thèse,
HIRTZ.

QUESTIONS DE THÈSE.

N° 11.

1° *Anatomie.* Quelle est la disposition des cordons médullaires qui forment la moëlle allongée ?

2° *Anatomie pathologique.* De l'acéphalie.

3° *Physiologie.* Des mouvements de la mâchoire inférieure.

4° *Physique médicale.* De la mensuration des tumeurs. Compas d'épaisseur de Mayor : mode d'emploi et utilité de cet instrument.

5° *Médecine légale.* Des hallucinations et des illusions des sens.

6° *Accouchements.* Qu'entend-on par élever un enfant nouveau-né à l'eau ?

7° *Histoire naturelle médicale.* Qu'entend-on par cyclose (botanique) ?

8° *Chimie médicale et toxicologie.* Des calculs urinaires.

9° *Pathologie et clinique externes.* Quels sont les signes propres des luxations spontanées du fémur ?

10° *Pathologie et clinique internes.* Des moyens de combattre les névroses.

11° *Médecine opératoire.* Du séton.

12° *Matière médicale et pharmacie.* Dans quelle classe de médicaments faut-il ranger la douce-amère ?